Ueber Ephedrin und verwandte Verbindungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

August Eberhard
aus Marburg.

Marburg
R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei (Inhaber Karl Gleiser)
1914.

Von der Fakultät als Dissertation angenommen
am 26. Februar 1914.
Berichterstatter: Geh. Regierungsrat Prof. Dr. E. Schmidt.

Eine Zusammenstellung der bisher vorliegenden Untersuchungen über das Ephedrin, seine Umwandlungs- und Spaltungsprodukte findet sich bereits in der Arbeit von Calließ.[1]) Es dürfte daher an dieser Stelle genügen, wenn ich auf die Resultate etwas näher eingehe, die bis jetzt bei den Spaltungsversuchen des Ephedrins erzielt wurden, umsomehr, als letztere für die Erforschung der Konstitution und damit auch für die Synthese des Ephedrins von großem Interesse sind.

Die Spaltung dieses Alkaloids in einfachere Verbindungen von bekannter Konstitution ist bisher teils am Ephedrin selbst, teils an der daraus durch Methylierung erhaltenen quaternären Ammoniumbase bewerkstelligt worden.

Als erster führte E. R. Miller[2]) im Auftrag des Herrn Geheimrat E. Schmidt, unter dessen Leitung auch ich die folgenden Versuche anstellte, die Zerlegung des Dimethylephedrinhydroxydes durch, indem er die wässerige Lösung der Destillation unterwarf. Er fand hierbei an stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten drei verschiedene Stoffe, die er durch Ueberführen in die betreffenden Platindoppelsalze von einander trennte. Ihrem Platingehalt nach glaubte er die drei derartig isolierten Salze als Dimethylephedrin, Trimethylamin und ein Gemisch beider Verbindungen ansprechen zu sollen. — Als stickstofffreies Spaltungsprodukt erhielt Miller ein gelbes öliges Liquidum, das er durch weitere direkte Destillation reinigte. Er gewann so drei farblose Fraktionen von charakteristischem Geruch, denen die empirische Formel $C_9H_{10}O$ zukommt, und die er als einatomigen aromatischen Alkohol mit ungesättigter Seitenkette ansprach.

---

1) Inaugural-Dissertation, Marburg 1911.
2) Archiv der Pharmazie 1902, 494.

Einige Zeit später hat dann H. Emde[1]) eingehendere Untersuchungen über diese Spaltung angestellt. Ebenso wie Miller (l. c.) von Dimethylephedrinhydroxyd ausgehend, erhielt er bei der Destillation als stickstoffhaltiges Endprodukt nur Trimethylamin. Zugleich wies er durch Destillation des Methylephedrins nach, daß die von Miller erhaltenen und als Dimethylephedrin bezw. als Gemisch dieser Verbindung mit Trimethylamin angesprochenen Salze aus Methylephedrin bezw. aus einem Gemisch von Methylephedrin mit Trimethylamin bestanden. — Der Siedepunkt und das Halogenadditionsvermögen des aus der quaternären Ammoniumbase erhaltenen stickstofffreien Spaltungsproduktes veranlassten ihn zu der Annahme, daß dieses ölige Liquidum, trotzdem es im Geruch von dem synthetisch dargestellten[2]) Alkohol abweicht, aus α-Phenylallylalkohol bestehe.

Die nächste Veröffentlichung über eine Spaltung des Ephedrins liegt aus dem Jahre 1908[3]) vor, und zwar machte Herr Geheimrat E. Schmidt die Beobachtung, daß Ephedrinchlorhydrat sowohl durch längeres Erhitzen auf seinen Schmelzpunkt als auch durch direkte Destillation im Kohlensäurestrom in Methylamin und das von Miller und Emde (l. c.) beschriebene ölige Liquidum zerfällt.

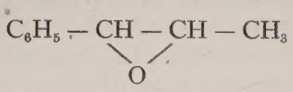
Diese beiden Spaltungen sowie die Destillation der wässerigen Dimethylephedrinhydroxydlösung führte hierauf G. Bümming[4]) in größerem Umfange durch. Bei der Untersuchung der stickstofffreien Spaltungsprodukte konnte er durch Ueberführung dieser Verbindung in das Semicarbazon nachweisen, daß das fragliche ölige Liquidum nicht aus einem ungesättigten Alkohol, sondern aus Phenyläthylketon besteht. Bümming kommt im Laufe seiner Arbeit zu der Annahme, daß das Phenyläthylketon sich vermutlich nicht direkt bildet, sondern daß zunächst ein Alkohol entsteht, der aber bei dem Erhitzen in Phenyläthylketon übergeht.

Wenig später veranlaßte die Beobachtung P. Rabes und J. Hallenslebens,[5]) daß bei der Spaltung der quaternären

---

1) Archiv der Pharmazie 1906, 241—255.
2) Vgl. Klages, Sitzungsber. der chem. Gesellschaft zu Heidelberg vom 18. XI. 1905.
3) Archiv der Pharmazie 1908. 213.
4) Inaugural-Dissertation, Marburg 1909.
5) Ber. d. chem. Ges. 1910, 884 u. 2622, ebenda 1911, 824.

Base des Diphenyloxäthylamins und des Phenylmethyloxäthylamins ein Alkylenoxyd gebildet wird, Herrn Geheimrat E. Schmidt[1]) zu Untersuchungen des stickstofffreien Spaltungsproduktes der quaternären Ephedrinabkömmlinge in dieser Richtung. Hierbei stellte es sich heraus, daß in der Tat neben einem Keton auch ein Alkylenoxyd der Formel



und — als Umwandlungsprodukt letzterer Verbindung durch Einwirkung von Wasser — ein Alkohol, vermutlich ein Glycol, gebildet wird.

In neuerer Zeit hat dann H. Emde[2]) noch über eine besonders glatte „Spaltung quartärer Ammoniumverbindungen mittels nascierenden Wasserstoffes" berichtet. Als Beispiel führt er die Spaltung des Dimethyl-phenyl-benzyl-ammoniumchlorids in Dimethylamin und Toluol an. Nach diesen Angaben wird die Reduktion „am glattesten in möglichst konzentrierter wässeriger Lösung mit einem alkalischen Reduktionsmittel und bei erhöhter Temperatur ausgeführt". Zu diesem Zweck soll das in möglichst wenig Wasser gelöste Salz der quaternären Ammoniumverbindung auf dem Wasserbad am Rückflußkühler nach und nach mit dem Fünffachen der theoretisch nötigen Menge fünfprozentigen Natriumamalgams unter Umschütteln versetzt werden. Nach Beendigung der Reaktion soll man alsdann die vom Quecksilber abgegossene alkalische Lösung zunächst mit Aether, und diese ätherische darauf mit verdünnter Säure ausschütteln, wobei das stickstoffhaltige Spaltungsprodukt von der Säure aufgenommen wird, während die stickstofffreie Substanz in dem Aether gelöst bleibt.

Da ein Vorversuch mit quaternärem Ephedrinmethyljodid auch die Anwendbarkeit dieses Verfahrens für diese Verbindung erwies, schien es von Interesse zu sein, die auf diesem Wege erhaltbaren Spaltungsprodukte ebenfalls zu untersuchen und dieselben dann mit den durch Destillation der freien quaternären Base erhaltenen Produkten zu vergleichen.

---

1) Archiv der Pharmazie 1911, 221.
2) Archiv der Pharmazie 1911. 249.

Darstellung des Methylephedrin-Methyljodids.

Zur Darstellung der für jene Zwecke erforderlichen Menge der quaternären Base bezw. des quaternären Jodids verfuhr ich nach der von Miller,[1]) Emde[2]) und anderen (l. c.) angegebenen Methode der erschöpfenden Methylierung des Ephedrins. Ebenso wie die früheren Bearbeiter dieses Themas ging ich vom salzsauren Ephedrin „Merck" aus, dessen Schmelzpunkt ich bei 214° liegend fand. Dieses Salz wurde zur Gewinnung des freien Ephedrins in wenig Wasser gelöst, aus dieser Lösung durch Natronlauge im Scheidetrichter — bei größeren Mengen durch Anschütteln des mit Natriumkarbonat gemischten Salzes mit Wasser — die Base in Freiheit gesetzt und letztere nun mit größeren Mengen Aether solange ausgeschüttelt, bis eine Probe des Verdunstungsrückstandes sich gegen Wismutjodidjodkalium indifferent verhielt. Nach dem Abdestillieren des Aethers verblieb ein hellgelbes dick-öliges Liquidum, das bei längerem Stehen zu einer strahlig-kristallinischen Masse erstarrte.

Zwecks Methylierung wurde das auf diese Weise gewonnene freie Ephedrin darauf in der zwei- bis dreifachen Menge Methylalkohol gelöst, diese Lösung allmählich unter Wasserkühlung mit Jodmethyl im Ueberschuß versetzt, und das Gemisch nach Beendigung der bereits bei gewöhnlicher Temperatur eintretenden Reaktion noch solange am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Flüssigkeit eine völlig neutrale Reaktion zeigte. Alsdann wurde das überschüssige Jodmethyl und der Methylalkohol abdestilliert, worauf ein rot gefärbtes Liquidum zurückblieb, das beim Abkühlen strahlig-kristallinisch erstarrte.

Da jedoch nach den Untersuchungen von Miller und Emde (l. c.) die vollständige Methylierung nicht glatt verläuft, vielmehr neben dem quaternären auch tertiäres Jodid gebildet wird, mußte letzteres zunächst durch Ausschütteln mit Aether entfernt und dann durch erneute Methylierung in die quaternäre Verbindung übergeführt werden. Zu diesem Zwecke wurde das Reaktionsprodukt in Wasser gelöst, diese Lösung mit Barythydrat bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt, und das Gemisch hierauf mit Aether

1) Archiv der Pharmazie 1902, 490.
2) Ebenda 1906, 252.

mehrmals ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen ergaben nach dem Abdestillieren nur eine geringe Menge der tertiären Base in Gestalt eines gelben Oeles, das nach einiger Zeit strahlig-kristallinisch erstarrte. Diese tertiäre Verbindung wurde dann von neuem mit überschüssigem Jodmethyl versetzt, und das Gemisch einige Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt. Dieses Produkt wurde dann nach dem Abdestillieren des überschüssigen Jodmethyls und der Reinigung mit Aether und Barythydrat zusammen mit der ersten Ausbeute an quaternärem Jodid weiter verarbeitet.

Aus der wässerigen mit Barythydrat alkalisch gemachten Flüssigkeit schieden sich, noch bevor das Baryum entfernt wurde (siehe unten), durchsichtige Kristalle in Form von Würfeln und Rechtecken aus, die aus Alkohol umkristallisiert den Schmelzpunkt 204° zeigten. Merck[1]) fand für diese Verbindung den Schmelzpunkt 203° ebenso wie Miller (l. c.), während Emde (l. c.) als Schmelzpunkt 199° angibt.

Methylephedrin-Methylchlorid.

Um aus obigem Jodid das entsprechende Chlorid darzustellen, wurde dasselbe in Wasser gelöst und mit der berechneten Menge frisch gefällten feuchten Chlorsilbers versetzt, bis sich in einer herausgenommenen Probe mit Goldchlorid kein Jod mehr nachweisen ließ. Das so in Lösung befindliche Chlorid wurde vom Jodsilber abfiltriert, diese Lösung auf ein kleines Volum eingedampft und schließlich im Exsikkator der Kristallisation überlassen. Die ganze Flüssigkeit erstarrte nach einiger Zeit zu einer festen strahligen Masse vom Schmelzpunkt 238°. Aus wenig Wasser umkristallisiert schieden sich bei ganz allmählicher Verdunstung jedoch große durchsichtige rechteckige Tafeln ab, die den Schmelzpunkt 230° zeigten. Zur Charakterisierung dieser Verbindung wurde der Chlorgehalt und das optische Drehungsvermögen bestimmt.

Bei der zunächst ausgeführten Chlorbestimmung der im Exsikkator erhaltenen Kristallmasse zeigte sich, daß ein Teil des Kristallwassers schon hier abgegeben worden war.

---

1) Mercks Berichte 1893.

0,1692 g Substanz verloren im Wassertrockenschrank 0,0059 g an Gewicht.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3Cl + {}^1/_2 H_2O]$	
3,77 % H_2O	3,49 % H_2O.

0,1017 g exsikkatortrockener Substanz verbrauchten zur Titration 4,22 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3Cl + {}^1/_2 H_2O]$	
14,86 % Cl	14,73 % Cl.

Bei der zweiten Analyse verloren die großen durchsichtigen Tafeln 1 Mol. Kristallwasser:

0,2094 g verloren bei 100° 0,0147 g.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3Cl + H_2O]$	
7,27 % H_2O	7,02 % H_2O.

0,1947 g bei 100° getrocknete Substanz ergaben 0,1223 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3Cl]$	
15,44 % Cl.	15,53 % Cl.

Für das wasserfreie Salz ergab sich als spezifische Drehung:

$$[\alpha]_D^{15^0} = -29{,}6^0.$$

(0,9940 g in 20,3317 ccm Wasser gelöst $\alpha = -2{,}93$ $1 = 2$ dcm).

Bei einer später ausgeführten Bestimmung, bei der das umkristallisierte Chlorid Verwendung fand, wurde ein etwas höherer Wert gefunden:

1,1497 g verloren bei 100° 0,0832 g.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3Cl + H_2O]$	
7,27 % H_2O	7,24 % H_2O.

Als optisches Drehungsvermögen wurde bestimmt:

$$[\alpha]_D^{15} = -30{,}54^0.$$

(1,0665 g in 20,3468 ccm Wasser gelöst $\alpha = -3{,}202^0$ $1 = 2$ dcm).

Methylephedrin-Methylhydroxyd.

Zur Gewinnung der freien quaternären Ammoniumbase wurde die mit Barythydrat alkalisch gemachte und mit Aether ausgeschüttelte Lösung des quaternären Jodids (s. o.) vom Baryum durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure befreit und darauf mit frisch bereitetem feuchtem Silberoxyd umgesetzt. Das abfiltrierte Jodsilber wurde mehrmals mit heißem Wasser ausgewaschen.

Für spätere Spaltungen diente das durch Kristallisation aus einer vom Baryum befreiten Lösung gewonnene reine quaternäre Jodid als Ausgangsmaterial, welches derselben Behandlung wie oben unterworfen wurde.

Beim Stehenlassen einer solchen Lösung der quaternären Base schieden sich feine weiße leichte Nadeln vom Schmelzpunkt 73° aus. Die Menge dieser Kristalle war aber zu gering, um Analysen, die zur Erkennung der Substanz geführt hätten, auszuführen. Auch aus einer konzentrierten Lösung der aus reinem Dimethylephedrinjodid durch Silberoxyd hergestellten freien Base schieden sich ebensolche Nadeln in geringer Menge ab.

Ein Vergleich dieser Kristalle mit der aus Ephedrin dargestellten freien Base des Methylephedrins zeigte sowohl im Aeußeren als auch im Schmelzpunkt eine Uebereinstimmung beider Verbindungen.

Da nur reines gut kristallisiertes Dimethylephedrinjodid als Ausgangsmaterial für die Darstellung der freien quaternären Base gedient hatte, so konnte die Bildung des Methylephedrins nur dadurch erfolgt sein, daß aus dem in wässeriger Lösung wenig beständigen Methylephedrin-Methylhydroxyd eine Hydroxyl- und eine Methylgruppe austraten — eine Annahme, deren Richtigkeit durch die Untersuchung der bei der Destillation dieser Lösung entstandenen Spaltungsprodukte bestätigt wurde.

I. Spaltung des Methylephedrin-Methylhydroxydes durch Destillation.

Die Lösung der freien quaternären Base wurde zunächst in einem Schnürkolben bis auf einen kleinen Rückstand abdestilliert. Schon bald nach Beginn der Destillation machte sich ein deutlicher Geruch nach Trimethylamin bemerkbar.

Im weiteren Verlauf gingen dann ölige Tröpfchen über, die nach Dill und Estragon rochen. Nachdem fast der ganze Kolbeninhalt übergegangen war, wurde mit Wasserdampf weiter destilliert, bis das Destillat völlig klar überging.

Das alkalisch reagierende Destillat wurde zur Bindung des Trimethylamins mit Salzsäure angesäuert und alsdann mit größeren Mengen Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Aethers verblieb jedoch nur eine geringe Menge eines gelben Oeles als Rückstand. Um die Ausbeute an diesem Spaltungsprodukt zu vergrößern, wurde die ausgeätherte Flüssigkeit mit Kochsalz gesättigt und dieselbe dann von neuem ausgeäthert. Auch hierbei resultierte nur verhältnismäßig wenig des gelben Liquidums.

Da kein Materialverlust bei obigen Operationen stattgefunden hatte, mußte sich das gesuchte Spaltungsprodukt noch in den ausgeätherten Destillaten befinden. Zur Isolierung desselben wurde daher das mit Natriumkarbonat wieder alkalisch gemachte Destillat in kleinen Portionen im Wasserbad erhitzt und von neuem durch Einleiten von Wasserdämpfen destilliert. Es resultierte so eine weitere, wenn auch geringe Ausbeute an öligem Spaltungsprodukt, das durch Ausäthern des mit Kochsalz gesättigten, mit Salzsäure angesäuerten Destillates wie oben gewonnen wurde.

Da bei diesem Versuch nur eine geringe Ausbeute an dem gewünschten öligen Spaltungsprodukt des Ephedrins erzielt worden war, auch eine Destillation im Luftstrom nicht zum gewünschten Ziel führte, wurde eine neue Destillation der wässerigen Lösung der quaternären Ephedrinammoniumbase aus einer Retorte auf dem Asbestnetz vorgenommen. Gegen Ende der Destillation gingen hierbei beträchtlich größere und zahlreichere ölige Tropfen über. Der Retorteninhalt wurde fast bis zur Trockne überdestilliert, dem Rückstand alsdann je 10 ccm Wasser nach dem Erkalten zugesetzt, und hierauf die Destillation von neuem ausgeführt. Die mit Salzsäure angesäuerten Destillate gaben jedoch auch hierbei an Aether nur wenige Gramme eines gelben Oeles ab. Auch nach Zusatz von Kochsalz war aus dem wässerigen Destillat durch Ausschütteln mit Aether keine größere Ausbeute zu erzielen.

Bei einer erneut vorgenommenen Spaltung der aus 20 g reinen gut kristallisierten quaternären Jodids dargestellten freien Base wurde wie vorher verfahren. Hierbei wurde

die ganze Flüssigkeit in kleinen Portionen überdestilliert und in verschiedenen Fraktionen, je nach dem Grade der Trübung, aufgefangen. Erst als ein heftiges Stoßen auftrat, wurde die Destillation mit Wasserdämpfen vorgenommen, bis das Destillat nicht mehr den typischen Geruch aufwies. Die einzelnen Destillate wurden jedoch vor dem Ausäthern nicht angesäuert, sondern direkt mit Aether ausgeschüttelt, und dieser ätherischen Lösung dann durch schwach salzsäurehaltiges Wasser das stickstoffhaltige Spaltungsprodukt entzogen.

Bei dem Ausschütteln der ohne Wasserdampf gewonnenen Destillate betrug die Ausbeute 5,2 g eines gelblichen öligen Liquidums. Die mit Hilfe von Wasserdampf übergegangenen Anteile lieferten noch 1,3 g eines etwas dunkler gefärbten Oeles. Beide Produkte erstarrten nach einiger Zeit zum Teil kristallinisch. Diese erstarrten Massen wurden zwischen Filtrierpapier abgepreßt. Es verblieben rein weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 73°, die sich — aus Aether umkristallisiert — als derbe Kristalle vom F.-P. 74—75° ausschieden und, wie die weitere Untersuchung lehrte, aus Methylephedrin bestanden.

Eine Bestimmung des Drehungsvermögens ergab folgenden Wert:

(0,8203 g gelöst in 20,3232 ccm Wasser, $\alpha = -1{,}55^{\circ}$ $l = 200$ mm)
$[\alpha]_D^{15^{\circ}} = -18{,}96^{\circ}$.

Bei dem Versuch, die weniger weiß gefärbten Anteile des mit Wasserdampf erzielten Destillationsproduktes aus Aceton unter Wasserzusatz umzukristallisieren, schied sich die Substanz ölig ab. Erst im Exsikkator gelang es, die restierende Masse durch Impfen mit den zuerst gewonnenen Kristallen vom F.-P. 74—75° (s. o.) zur Kristallisation zu bringen.

In der Annahme, daß es sich hier um den Alkohol der Formel $C_9H_{10}O$ gemäß der von Miller[1]) aufgestellten Reaktionsgleichung handelte, wurde eine Elementaranalyse ausgeführt, doch lieferte diese nicht die erwarteten Werte. Es mußte also ein anderer Körper vorliegen.

---

1) Archiv der Pharmazie 1902, 497.

Mitteilungen über eine Verbindung vom F.-P. 75° finden sich in der Ephedrinliteratur nur bei Emde.[1]) Dieser beobachtete bei längerem Erwärmen von salzsaurem Ephedrin „in nicht zu konzentrierter Lösung" mit Natriumkarbonat eine Abscheidung öliger Tröpfchen, die sich beim Erkalten nicht wieder lösten und — aus Wasser umkristallisiert — beim allmählichen Verdunsten der Lösung in Gestalt kleiner weißer Nadeln von obigem Schmelzpunkt resultierten, allerdings nur in geringer Menge.

Um einen derartigen Vergleichskörper darzustellen, wurden 2,0 g Ephedrinchlorhydrat in 30 g Wasser mit gesättigter Natriumkarbonatlösung versetzt. Entsprechend den Angaben Emdes blieb die Mischung zunächst klar. Erst bei dem Erwärmen der Flüssigkeit am Rückflußkühler auf dem Wasserbad fand eine Ausscheidung weniger gelbgefärbter Oeltröpfchen statt. Nach achttägigem Erwärmen wurde die Lösung filtriert, das auf dem Filter gesammelte „Oel" mit wenig Wasser nachgewaschen, und Filter und Oel bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Darauf wurden die Oeltröpfchen mit Aether aufgenommen, die Lösung verdunstet, und der Rückstand mit warmem Wasser behandelt. Entgegen den Angaben Emdes ging jedoch nichts in Lösung.

Die von den Oeltröpfchen getrennte alkalische Lösung zeigte den typischen Dillgeruch, ein Beweis, daß eine Zersetzung stattgefunden hatte. Die Flüssigkeit wurde nunmehr von neuem am Rückflußkühler erhitzt, bis sich die Menge der erneut abgeschiedenen Oeltropfen nicht mehr vermehrte. Gleichzeitig war eine Ausscheidung weißer Flocken erfolgt, die mit den Oeltropfen auf dem Filter gesammelt wurden. Sie erwiesen sich jedoch als unlöslich in Aether, der nur die öligen Abscheidungen aufnahm, lösten sich nur schwer in Alkohol und Wasser und schmolzen selbst über 260° nicht. Sie dürften wohl aus anorganischem Material bestanden haben.

Jedenfalls gelang es nicht, die von Emde beschriebenen Flitterchen zu gewinnen. Der Versuch wurde kurz darauf abgebrochen, da die weitere Untersuchung der fraglichen Substanz eine Aufklärung der Konstitution auf anderem Wege zu ermöglichen schien:

Eine Probe dieses Produktes lieferte nach Lassaigne eine — allerdings schwache — Stickstoffreaktion. Eine

1) Archiv der Pharmazie 1906, 245.

unter Berücksichtigung des N-Gehaltes ausgeführte Elementaranalyse ergab denn auch Werte, die diese Substanz als Methylephedrin charakterisierten:

0,1952 g lieferten 0,5225 g CO_2 und 0,1635 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{14}(CH_3)NO$	Gefunden
73,67 % C	73,02 % C
9,56 % H	9,37 % H.

Die Differenz zwischen Theorie und den gefundenen Werten wird durch die außergewöhnliche Flüchtigkeit dieser Verbindung begründet. Schon bei gewöhnlicher Temperatur verflüchtigt sich die Substanz. Beim Aufbewahren im Exsikkator fand eine ständige Gewichtsabnahme von Tag zu Tag um fast gleiche Mengen statt. Daß es sich in der Tat aber um Methylephedrin handelte, beweisen die mit den entsprechenden Gold- und Platindoppelsalzen angestellten Untersuchungen:

In reinem und schwach salzsaurem Wasser war die Substanz schwerlöslich. Sie erteilte der wässerigen Lösung alkalische Reaktion. Dagegen löste sie sich leicht in mäßig verdünnter Salzsäure (1 + 1) zu einem wenig gut kristallisierenden, in Wasser und Alkohol außerordentlich leicht löslichen Salz, das sich nur nach dem Verdunsten der letzten Mengen des Lösungsmittels als krümelige Masse ausschied und zwischen 182 und 186° schmolz.

Mit Goldchloridchlorwasserstoff zusammengebracht schieden sich aus der heißen Lösung große starkglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 129° ab. Eine Goldbestimmung ergab:

0,3161 g lieferten 0,1198 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HCl \cdot AuCl_3$	Gefunden
37,95 % Au	37,9 % Au.

Miller gibt als Schmelzpunkt des Methylephedrins 121—123°, Emde 126° an.

Das entsprechende, relativ leichtlösliche Platinsalz schied sich nach wiederholtem Umkristallisieren in Gestalt kleiner rotgelber Nadeln aus, die z. T. zu Drusen vereinigt waren. Die exsikkatortrockene Substanz schmolz unscharf nach vorherigem allmählichem Erweichen bei 168 bis 170°. Bei 100° getrocknet zeigte sie den Schmelzpunkt 181° und zersetzte

sich bei 184° unter Aufschäumen. Miller charakterisiert dieses Doppelsalz als: gegen 125° erweichend und unscharf zwischen 160 und 165° schmelzend. Emde gibt als Schmelzpunkt der bei 100° getrockneten Substanz 198° an.

Eine Platinbestimmung dieses Salzes ergab:

a) 0,6856 g verloren bei 100° 0,0314 g Wasser.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HCl]_2PtCl_4 + 2\,H_2O$	
4,48 % H_2O	4,58 % H_2O.

b) 0,6542 g der im Wassertrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz ergaben: 0,1730 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HCl]_2PtCl_4$	
25,39 % Pt	25,23 % Pt.

Das vom Platinsulfid getrennte Filtrat schied beim Eindampfen Kristalle ab, die wesentlich schwerer löslich waren, als dies bei dem Chlorid der tertiären Base beobachtet wurde. Der Schmelzpunkt dieses Produktes lag bei 216°, entsprach also dem des salzsauren Ephedrins.

Da die für obiges Spaltungsprodukt des Methylephedrin-Methylhydroxydes gefundenen Daten auf Methylephedrin hinwiesen, wurde zur weiteren Identifizierung desselben das Methylephedrin direkt aus Ephedrin dargestellt.

Bei der Trennung der Methylierungsprodukte des Ephedrins war, wie oben erwähnt, die tertiäre ätherlösliche Base durch Ausäthern der alkalisch gemachten Lösung isoliert worden. Der strahlig-kristallinische Verdunstungsrückstand dieser Aetherlösung wurde zur Reingewinnung des Methylephedrins aus Alkohol umkristallisiert. Hierbei resultierten zahlreiche kurze Nadeln, die in einem sirupartigen Liquidum eingebettet waren. Die durch Absaugen von letzterem getrennten Kristalle wurden alsdann für sich durch Lösen in Aether und ganz langsames Verdunstenlassen dieser Flüssigkeit gereinigt und so in Gestalt rechteckiger durchsichtiger Tafeln vom F.-P. 78° erhalten. Miller gibt im Gegensatz hierzu den Schmelzpunkt der freien Methylephedrinbase bei 59 bis 62° an.

Zur Identifizierung des bei der Destillation des Dimethylephedrinhydroxydes gewonnenen Chlorids wurde die bei 78° schmelzende tertiäre Base mit Salzsäure versetzt. Aus der sehr konzentrierten Lösung kristallisierten einige wasserhelle

Tafeln vom F.-P. 186° aus. Außerdem zeigte dieses Chlorid genau dieselbe Leichtlöslichkeit wie das bei der Spaltung gewonnene Produkt. Die von obigen Kristallausscheidungen getrennte Mutterlauge erstarrte schließlich zu einer krümeligen Masse.

Aus der mit Goldchloridlösung versetzten und erwärmten Lösung schied sich das entsprechende Goldsalz in Gestalt goldgelber glänzender Schuppen und Blättchen vom F.-P. 129° leicht aus. Miller kennzeichnet das Goldsalz als gelbe nadelförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 121 bis 123°. Emde gibt als F.-P. 126° an.

Eine Goldbestimmung ergab:

0,2706 g lieferten 0,1025 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
37,95 % Au	37,88 % Au.

Zum Vergleich des Destillationsproduktes mit dem aus Ephedrin dargestellten Methylephedrin bezw. dessen Salzen sind die Eigenschaften dieser Substanzen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. Aus dieser Uebersicht sowie aus

	Methylephedrin	Destillationsprodukt
Freie Base	Kurze Nadeln bezw. rechteckig durchsichtige Tafeln. Schmelzp. 78°.	Rein weiße Nadeln bezw. derbe Kristalle. Schmelzp. 74—75°.
Salzsaures Salz	Leichtlösliche wasserhelle Tafeln u. krümelige Massen leichtlöslich. Schmelzp. 186°.	Krümelige Massen leichtlöslich. Schmelzp. 182—186°.
Golddoppelsalze	Goldgelbe glänzende Schuppen und Blättchen. Schmelzp. 129°.	Große starkglänzende Blättchen. Schmelzp. 129°.
Platindoppelsalz	Miller: Schmelzp. unscharf zwischen 160 und 165°. Emde: Schmelzp. 198° (b. 100° getrocknet).	Kleine rotgelbe Nadeln z. T. in Drusen. Schmelzp. 168—170° bei 100° getrocknet Schmelzp. 181°.

den Ergebnissen der ausgeführten Analysen erhellt, daß das Destillationsprodukt aus Methylephedrin bestand, das infolge des zu geringen Säuregehaltes der Ausschüttelungsflüssigkeit nicht in das salzsaure Salz übergegangen war.

Bei dem Eindampfen des gelegentlich der Platinbestimmung des entsprechenden Destillationsproduktes gewonnenen Filtrates war statt des zu erwartenden salzsauren Methylephedrins das Chlorid des Ephedrins selbst gewonnen worden. Es mußte demnach in der Wärme ein Verlust der tertiären Verbindung an Methylgruppen stattgefunden haben.

Zum Beweis dieser Annahme wurde das scharf bei 129° schmelzende Goldsalz der tertiären Base durch Schwefelwasserstoff zerlegt, und das vom Schwefelgold getrennte Filtrat wiederholt mit Salzsäure auf dem Wasserbad eingedunstet. Der Verdampfungsrückstand war schwach bräunlich gefärbt und schmolz unscharf zwischen 184 und 200°. Es schien demnach eine teilweise Zersetzung des Ausgangsmaterials stattgefunden zu haben. Da nun salzsaures Ephedrin durch Aceton aus alkoholischer Lösung fällbar ist, Methylephedrinchlorhydrat aber im Gegensatz hierzu durch obiges Reagens nicht ausgeschieden wird, so war es ein Leichtes, beide Salze durch dieses Verhalten von einander zu trennen.

Bei dem Versetzen der konzentrierten, erwärmten, absolutalkoholischen Lösung mit heißem Aceton resultierten denn auch nach längerem Stehen der Lösung feine weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 210 bis 211°, die schon durch ihr Aeußeres auf salzsaures Ephedrin (F.-P. 215—216°) hinwiesen.

Die hiervon getrennten Mutterlaugen wurden bei mäßiger Temperatur bis auf einen kleinen Rest eingedunstet und der Rückstand mit Aether überschichtet. Hierbei schieden sich schwach gefärbte kleine Nadeln ab, die zwischen 164 und 180° schmolzen, also aus unverändertem Ausgangsmaterial bestanden.

Hierdurch war der Beweis erbracht, daß in der Tat schon bei Wasserbadtemperatur das Methylephedrinchlorhydrat eine teilweise Zersetzung zu salzsaurem Ephedrin erleidet.

Der ätherische Auszug des bei dem Abpressen des vermeintlichen Alkohols benutzten Filtrierpapieres ergab beim Abdestillieren des Lösungsmittels 2,5 g eines gelben aromatisch riechenden Liquidums. In der Annahme, daß in diesem Spaltungsprodukt das von Herrn Geheimrat

E. Schmidt[1]) als Trimethylaminverbindung isolierte und von Rabe und Hallensleben[2]) auf diesem und auf synthetischem Wege dargestellte Alkylenoxyd vorlag, wurde die gesamte Menge dieser Substanz ebenfalls mit überschüßiger absolut-alkoholischer Trimethylaminlösung im Einschmelzrohr 6 Stunden auf 100° erhitzt, um so das Alkylenoxyd in die entsprechende cholinartige Ammoniumbase überzuführen. Das Reaktionsprodukt wurde alsdann bei sehr mäßiger Temperatur auf ein kleines Volum eingedunstet und der Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Hierbei schied sich ein öliges Liquidum (L) aus, das mit Aether der wässerigen Lösung entzogen wurde.

Die salzsaure Lösung wurde bei gelinder Wärme bis auf ein kleines Volum zur Verdunstung gebracht und die restierende Lösung hierauf mit Goldchloridlösung versetzt. Aus heißem Wasser umkristallisiert schied sich zunächst eine geringe Menge eines körnigen, hellgelben Doppelsalzes ab, dessen Schmelzpunkt unscharf bei 158° lag, nachdem bereits bei 125° ein Zusammenziehen der Substanz stattgefunden hatte. Aus den Mutterlaugen kristallisierten größere goldglänzende Blättchen vom F.-P. 128—129° aus.

Eine Goldbestimmung ergab:

0,2248 g lieferten 0,0878 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
39 % Au	39,05 % Au.

Das vom Schwefelwasserstoffniederschlag getrennte Filtrat wurde bis auf einen kleinen Rückstand eingedampft. Nach einiger Zeit schieden sich fächerartig angeordnete blättchenförmige Nadeln ab, die bei 211° schmolzen. Diese Daten lassen auf salzsaures Ephedrin bezw. dessen Golddoppelsalz schließen.

Ein Alkylenoxyd war also in dem öligen Destillationsprodukt nicht enthalten.

Die ätherische Lösung des nach der Behandlung mit Trimethylamin resultierenden Reaktionsproduktes (L) lieferte beim Verdunsten des Aethers 2 g eines dunkelgelb gefärbten Liquidums, das auch bei längerem Stehen keine kristallinische

1) Archiv der Pharmazie 1911, 224.
2) Berichte der chem. Gesellschaft 1911, 825.

Struktur annahm. Um aus dieser Substanz das von Bümming (l. c.) durch Bildung des Semicarbazoniumsalzes als Propiophenon gekennzeichnete Spaltungsprodukt zu isolieren, wurde die ganze Menge in alkoholischer Lösung mit salzsaurem Semicarbazid und der entsprechenden Menge essigsauren Kaliums versetzt. Hierbei trat anfangs eine Trübung der Mischung ein, doch fand bald darauf unter Abscheidung brauner Flocken eine Klärung der Flüssigkeit zu einem braungelben Liquidum statt. Durch Erwärmen und geringen Wasserzusatz schieden sich allmählich kleine Blättchen vom Schmelzpunkt 196,5° aus, die nach dem Umkristallisieren den F.-P. 203° aufwiesen. Die von Bümming aus dem durch direkte Destillation gereinigten Spaltungsprodukt gewonnenen weißen Nadeln des bei 173 bis 174° schmelzenden Semicarbazons wurden hierbei nicht gewonnen.

Aus den Mutterlaugen schieden sich weiße Nadelbüschel vom Schmelzpunkt 216° ab, die jedoch in Wasser leicht löslich und chlorhaltig waren.

0,2154 g lieferten 0,1533 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$	
17,57 % Cl	17,59 % Cl.

Es handelte sich demnach auch in diesem Fall um salzsaures Ephedrin, das ebenso wie in dem vorhergehenden Fall bei dem Ausschütteln der Aetherlösung mit salzsäurehaltigem Wasser nicht in das Chlorid übergegangen war. Der Grund hierfür ist wohl in der zu geringen Konzentration der zum Ausschütteln verwendeten Salzsäure zu suchen.

In der Hauptmenge bestanden die bisher aus dem öligen Spaltungsprodukt isolierten Verbindungen nur aus Methylephedrin und Ephedrin, die — durch Zersetzung des Dimethylephedrinhydroxydes zu Methylephedrin und weiter zu Ephedrin entstanden — mit den Wasserdämpfen übergegangen waren. Infolge Mangels an Säure hatte jedoch keine Chloridbildung stattgefunden.

Weder ein Aethylenoxyd noch ein Keton waren aus diesem Spaltungsprodukt isoliert worden.

Das salzsauer gemachte Destillat, aus dem durch Ausäthern die oben beschriebenen Destillationsprodukte gewonnen worden waren, wurde auf ein kleines Volum eingedampft. Beim Erkalten schieden sich warzenförmige, aus

kleinen Nadeln bestehende Gebilde ab. Ein großer Teil dieser Massen war schon in kaltem Wasser leichtlöslich, während ein kleiner, aus sandähnlichen Körnchen bestehender Teil sich schwerer löste.

Diese schwerlöslichen Anteile lieferten beim Umkristallisieren derbe, durchsichtige, relativ große Kristalle vom Schmelzpunkt 133 bis 136°.

Eine Chlorbestimmung ergab:

0,0796 g Substanz lieferten 0,0343 g Chlorsilber.
Gefunden 10,65 % Cl.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung und der auffallend niedrige Chlorgehalt stimmten mit dem bei der Reduktion des Dimethylephedrinjodids mit Natriumamalgam (s. u.) erhaltenen ersten Kristallisationsprodukt überein. Zu einer Elementaranalyse reichte die geringe Substanzmenge jedoch nicht aus. Die mit dem entsprechenden Produkt der Reduktion ausgeführte Elementaranalyse führte zu der empirischen Formel $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ und ließ dieses Spaltungsprodukt als salzsaures Salz eines Reaktionsproduktes des Phenylpropylenoxydes mit Ephedrin erkennen. Der für diese Verbindung berechnete Chlorgehalt beträgt 10,56 % Cl.

Die in Wasser leicht löslichen Anteile des Destillates lieferten zunächst kleine nadelförmige Gebilde, die — zwischen Tonplatten abgepreßt und getrocknet — bei 152° zu schmelzen begannen, während die Hauptmenge erst zwischen 183 und 189° schmolz. In Aceton war die Substanz nur teilweise löslich. Daher wurde zur Reinigung und evtl. Trennung des anscheinend vorliegenden Gemisches verschiedener Salze die kleinkristallinische Masse zunächst mit Aceton am Rückflußkühler ausgezogen. Aus der filtrierten Lösung schieden sich wenige Kristalle vom F.-P. 163—177° aus.

Eine Chlorbestimmung ergab:

0,1249 g lieferten 0,0848 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{10}H_{14}(CH_3)NO \cdot HCl$	
16,45 % Cl	16,79 % Cl.

Dieser Wert läßt das leichtlösliche Salz als salzsaures Methylephedrin erkennen, dessen Schmelzpunkt allerdings bei 186° ermittelt wurde (s. o.), doch weist auch der etwas zu hoch gefundene Chlorgehalt auf eine geringe Verun-

reinigung hin, die den Schmelzpunkt dieses Salzes beeinflußt haben dürfte.

Die Hauptmenge der Acetonlösung war nicht zur Kristallisation zu bringen. Nur beim Ueberschichten mit Aether schieden sich nach vorhergegangener allmählicher Trübung beim längeren Stehen warzenförmige, stark verunreinigte Gebilde aus, die unscharf zum größten Teil zwischen 152 und 160° schmolzen. Der Rest verflüssigte sich erst gegen 185°.

Da auf diesem Wege keine Reinigung zu erzielen war, wurde die ganze Menge in ein Goldsalz übergeführt.

Zunächst schieden sich feine citronengelbe Nadeln vom F.-P. 117—119° ab. Eine Goldbestimmung ergab:

0,1926 g lieferten 0,0721 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	
37,95 % Au	37,43 % Au.

Auch dieses Salz dürfte somit aus der Golddoppelverbindung eines nicht ganz reinen Methylephedrinchlorhydrates bestanden haben.

Weitere Ausscheidungen schmolzen unscharf und wurden mit den entsprechenden Golddoppelsalzen der weiter unten angeführten Spaltungsprodukte zusammen umkristallisiert.

Das bei der Behandlung mit Aceton ungelöst gebliebene gelbliche Pulver wurde in wenig heißem Methylalkohol gelöst, und diese Lösung mit erwärmtem Aceton versetzt. Bei dem Erkalten schieden sich feine seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 210,5° ab. Eine hiervon ausgeführte Chlorbestimmung ließ auf salzsaures Ephedrin schließen, worauf auch das Aeußere sowie der hohe Schmelzpunkt hinwiesen.

0,2733 g ergaben 0,1969 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$	
17,57 % Cl	17,81 % Cl.

Als letzte kristallinische Ausscheidung aus dem salzsauren Destillat wurde ein Konglomerat feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 178° erzielt, die aus salzsaurem Methylephedrin bestanden. Aus Alkohol-Aceton war die Masse nicht kristallisierbar. In ein Golddoppelsalz übergeführt schieden

sich aus der heißen Lösung (A) zunächst scheinbar aus kleinen Warzen zusammengesetzte hellgelbe Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren den F.-P. 119—120° aufwiesen. Das entsprechende Platinsalz kristallisierte in büschelartig angeordneten Säulen vom Schmelzpunkt 199° (bei 100° getrocknet). Methylephedrin-Platinchlorid schmilzt nach Emde bei 198°. Diese Daten beweisen die Identität des betr. Spaltungsproduktes mit Methylephedrin.

Aus den bei dem Umkristallisieren des Golddoppelsalzes verbleibenden Mutterlaugen wurden kleine gelbe Nadeln in Büschelform gewonnen, die unscharf zwischen 193 und 209° unter Zersetzung schmolzen.

0,1964 g ergaben 0,0959 g Gold.

Berechnet für $N(CH_3)_3HAuCl_4$	Gefunden
49,4 % Au	48,83 % Au.

In diesem Salz dürfte wohl — dem Goldgehalt nach — das Doppelsalz eines durch geringe Mengen anderer Spaltungsprodukte verunreinigten Trimethylamins vorgelegen haben.

Das aus dem Filtrat vom Schwefelwasserstoffniederschlag hergestellte Platindoppelsalz kristallisierte in großen roten Tafeln, die bei 189 bis 190° unter Zersetzung schmolzen.

Aus der Lösung A (s. o.) schieden sich als zweite Kristallisation seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 148° ab. Aus heißem Wasser umkristallisiert wurden starkglänzende rötlichgelbe Blättchen vom F.-P. 154—155° erhalten. Die weiteren Ausscheidungen schmolzen bei 149 bis 151°.

I. 0,2326 g lieferten 0,0879 g Gold.
Gefunden 37,79 % Au.

II. 0,3242 g lieferten 0,1222 g Gold.
Gefunden 37,69 % Au.

Die vom Schwefelgold abfiltrierte und auf dem Wasserbad eingedunstete Lösung lieferte eine hygroskopische Masse. Durch Methylalkohol wurden wenige feine Nadeln vom F.-P. 176 bis 180° abgeschieden.

Ein hieraus dargestelltes Platindoppelsalz war in heißem Wasser leicht löslich und kristallisierte in blaßroten Blättchen vom F.-P. 218—219° nach vorhergegangener Schwärzung (bei 200°). Aus der Mutterlauge erfolgte noch eine geringe

Abscheidung eines kleinkristallinischen Pulvers, doch genügte die kleine Menge nicht zur Ausführung einer Analyse.

Eine Gehaltsbestimmung des bei 218—219° schmelzenden Doppelsalzes ergab:

0,1573 g lieferten 0,0406 g Platin.
Gefunden 25,8 % Pt.

Wenn auch die Resultate der Gold- und Platinbestimmungen auf Methylephedrin-Doppelsalze schließen lassen, so weisen doch die Schmelzpunkte und die Kristallformen, wie nachstehende Gegenüberstellung lehrt, derartige Differenzen auf, daß wohl eine Identifizierung mit Methylephedrin ausgeschlossen erscheint.

	Destillationsprodukt	Methylephedrin
Goldsalze	starkglänzende Blättchen F.-P. 154—155° I. Au = 37,79 % II. Au = 37,69 %	glänzende Schuppen und Blättchen F.-P. 129° Au = 37,95 %
Platinsalze	blaßrote Blättchen F.-P. 218—219° Pt = 25,8 %.	kleine rotgelbe Nadeln F.-P. 168—170° b. 100° getrocknet 199° Pt = 25,39 %.

Aus der Goldsalzlösung A schieden sich weiter gelbe kugelförmige Gebilde vom Schmelzpunkt 215° ab. Der Goldgehalt dieser Kristalle betrug:

0,3013 g lieferten 0,1478 g Gold.

Berechnet für $N(CH_3)_3HAuCl_4$	Gefunden
49,42 % Au	49,19 % Au.

Dieser Wert sowie der Schmelzpunkt lassen das vorliegende Salz als Trimethylamingoldchlorid erkennen.

Ein aus dem vom Goldsulfid getrennten und auf dem Wasserbad eingedampften Filtrat dargestelltes Platindoppelsalz zeigte den F.-P. 210° und kristallisierte in roten derben Tafeln.

Die letzten Mutterlaugen der Lösung A lieferten krümelige Kristalle, die durch ölige Ausscheidungen verunreinigt waren. Durch wiederholtes Umkristallisieren wurden gelbe verästelte Kristalle vom F.-P. 175—176° erhalten.

0,3592 g lieferten 0,1673 g Gold.

Berechnet für $N(CH_3)_3 \cdot HAuCl_4$	Gefunden
49,42 % Au	46,57 % Au.

Trimethylamingoldchlorid schmilzt bei 233°, doch dürfte wohl auch hier (trotz des wesentlich niedrigeren Schmelzpunktes) ein unreines Trimethylamin vorgelegen haben.

Der von den verschiedenen Kristallisationen durch Absaugen getrennte Rest des salzsauer gemachten Destillates lieferte anfangs nur ein öliges Goldsalz, das erst nach sehr häufigem Umkristallisieren, schließlich durch Ausfällen des Goldes mit Schwefelwasserstoff und erneutes Ueberführen des eingedampften Filtrates in ein Golddoppelsalz rein erhalten wurde. Es bildete kleine Mengen gelber Nadeln, die den Schmelzpunkt 129—131° zeigten.

Das hieraus dargestellte Chlorid schied sich in durchsichtigen nadelartigen flachen Blättchen vom F.-P. 213° ab und erwies sich als salzsaures Ephedrin.

Als stickstoffhaltige Destillationsprodukte waren — obigen Resultaten gemäß — also folgende Verbindungen aus dem salzsauer gemachten Destillat isoliert worden:

1. das Ephedrin-Phenylpropylenoxyd,
2. Methylephedrin,
3. eine diesem ähnliche aber nicht näher charakterisierte Verbindung, deren Golddoppelsalz den Schmelzpunkt 154—155° zeigte,
4. Trimethylamin und
5. Ephedrin.

Die Bildung der Phenylpropylenoxydverbindung des Ephedrins ebenso wie das Vorkommen von Trimethylamin zeigen, daß in der Tat eine Spaltung des Dimethylephedriniumhydroxydes in Trimethylamin und ein N-freies Produkt der Formel $C_9H_{10}O$ — in diesem Fall ein Aethylenoxyd — erfolgt ist. Zugleich aber beweist das Vorkommen des Methylephedrins und des Ephedrins, daß durch Zersetzung des Methylephedrin-Methylhydroxydes zunächst unter Abspaltung

einer Hydroxyl- und einer Methylgruppe Methylephedrin gebildet wird, das seinerseits unter dem Einfluß der Wärme abermals eine Methylgruppe verliert und in Ephedrin übergeht.

Zur Erhärtung der bei obiger Destillation des Dimethylephedrinhydroxydes gemachten Beobachtungen wurde erneut eine Destillation der aus dem quaternären Jodid des Ephedrins hergestellten quaternären Ephedrinbase vorgenommen. Aus dem mit Salzsäure angesäuerten und alsdann ausgeätherten Destillat wurde jedoch kein Chlorid vom Schmelzpunkt 133—136° erzielt.

Die Hauptmenge der Flüssigkeit lieferte weiße Nadeln, die sich beim Umkristallisieren als flache wasserhelle Tafeln vom F.-P. 213,5° ausschieden und als salzsaures Ephedrin gekennzeichnet wurden:

0,2638 g lieferten 0,1880 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_{15} \cdot NO \cdot HCl$	Gefunden
17,57 % Cl	17,61 % Cl.

Ein hieraus durch Versetzen der Lösung mit Goldchloridlösung hergestelltes Goldsalz schied sich ölig aus.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens kam den für salzsaures Ephedrin aufgestellten Werten sehr nahe:

I. $[\alpha]_D^{15} = -34{,}15°$.
(0,9338 g gelöst in 20,342 ccm Wasser $\alpha = -3{,}138°$, $l = 200$ mm).

II. $[\alpha]_D^{15} = -34{,}48°$.
(0,9954 g gelöst in 20,342 ccm Wasser $\alpha = -3{,}374°$, $l = 2$ dcm).

III. $[\alpha]_D^{15} = -35{,}8°$.
(1,0079 g gelöst in 20,342 ccm Wasser $\alpha = -3{,}55°$, $l = 2$ dcm).

Hieraus ergibt sich, daß in diesem Salz salzsaures Ephedrin vorlag. Nach den Angaben Emdes dreht dieses Salz den polarisierten Lichtstrahl um 34,96° nach links, während Miller im 100-mm-Rohr für $[\alpha]_D^{15} = -36{,}66°$ fand.

Aus den Mutterlaugen schied sich nur wenig salzsaures Methylephedrin undeutlich ausgebildet ab, während die Hauptmenge nicht direkt zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Zwecks Trennung der einzelnen Salze wurden daher auch hier die letzten Mutterlaugen mit Goldchloridlösung versetzt. Hierbei schieden sich zunächst wenige hellgelbe

kleine Kristalle vom F.-P. 168° aus. Die weiteren Mutterlaugen lieferten unscharf schmelzende etwas ölige Kristallmassen, die erst nach wiederholtem Umkristallisieren gegen 174—176° schmolzen und sich als Gemenge von Trimethylamin- und anderen Goldsalzen erwiesen.

Aus den durch Ausfällen des Goldes gewonnenen Chloridlösungen schieden sich nur wenige kleine Kristalle des salzsauren Methylephedrins vom Schmelzpunkt 182—183° ab. Die Hauptmenge bestand aus salzsaurem Ephedrin, wie sich durch abermalige Ueberführung des besser kristallisierenden Chlorids in ein entsprechendes Goldsalz nachweisen ließ. Dieses Goldsalz schmolz bei 130—131°.

0,5311 g ergaben 0,2083 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
39,0 %	39,22 % Au.

Das bei dieser Bestimmung restierende Filtrat lieferte nach dem Eindunsten die typischen durchsichtigen Tafeln des salzsauren Ephedrins. Ihr Schmelzpunkt lag bei 210,5°.

Fassen wir die Resultate obiger Untersuchungen zusammen, so ergibt sich, daß bei allen Destillationen der quaternären Ammoniumbase des Ephedrins in der Hauptsache Methylephedrin, Ephedrin und Trimethylamin gewonnen wurden, während die Ausbeute an stickstofffreien Spaltungsprodukten verhältnismäßig nur gering war. Nur bei einer einzigen Destillation wurde das bei 137° schmelzende Chlorid der Ephedrin-Phenylpropylenoxyd-Verbindung gewonnen, über welches im folgenden Abschnitt ausführlicher berichtet wird, und das bei 154 bis 155° schmelzende Golddoppelsalz, dessen Natur nicht aufgeklärt werden konnte, da die zur Verfügung stehenden Mengen zu gering waren.

Im Gegensatz hierzu fanden Emde u. a. (l. c.) bei den gleichen Operationen nur Trimethylamin und das von Emde als Phenylallylalkohol angesprochene, später von Bümming als Propiophenon gekennzeichnete ölige Spaltungsprodukt.

Da nur reines quaternäres Jodid als Ausgangsmaterial gedient hatte, und die Versuche mit der nötigen Vorsicht ausgeführt worden waren, mußte ein sekundärer Prozeß diese abweichende Zerlegung herbeigeführt haben.

Einen Hinweis auf eine derartige Umwandlung gab die oben erwähnte Beobachtung, daß schon bei Wasserbad-

temperatur die Lösung des salzsauren Methylephedrins eine Zersetzung unter Abspaltung einer Methylgruppe erleidet. Entsprechend dieser Tatsache konnte auch eine Zersetzung der quaternären Verbindung möglich sein.

Auf Grund dieser Annahme wurden analog dem obigen Versuch ca. 0,5 g des bei 230° schmelzenden quaternären Chlorids wiederholt mit Salzsäure eingedampft. Eine Veränderung der Substanz war jedoch — wenigstens bei Temperaturen unter 100° — nicht zu beobachten. Nach mehrmaligem Eindampfen und Wiederaufnehmen des Rückstandes zeigte das Reaktionsprodukt den Schmelzpunkt 228°.

Hieraus erhellt, daß das Dimethylephedrinchlorid eine wesentlich größere Beständigkeit besitzt, als dies bei der entsprechenden freien quaternären Base der Fall ist. Wie aus der Abscheidung von Methylephedrin aus der wässerigen Lösung des Methylephedrin-Methylhydroxydes hervorgeht, ist diese Verbindung schon bei gewöhnlicher Temperatur ziemlich unbeständig und zersetzt sich zunächst unter Abgabe einer Methyl- und einer Hydroxylgruppe zu Methylephedrin, das seinerseits wieder unter abermaliger Abscheidung einer Methylgruppe in Ephedrin übergeführt wird.

II. Spaltung des Methylephedrin-Methyljodids mit Natriumamalgam.

Nach dem von Emde[1]) empfohlenen und oben wiedergegebenen Verfahren der Spaltung quartärer Ammoniumverbindungen mittels nascierenden Wasserstoffs wurde zum Zweck einer Vorprobe 1 g Dimethylephedrinjodid in möglichst wenig Wasser gelöst, und in diese Lösung auf dem Wasserbad unter zeitweiligem Umschütteln das Fünffache der berechneten Menge fünfprozentigen Natriumamalgams nach und nach in kleinen Portionen eingetragen. Zur Verhütung von Verlusten wurde die Operation am Rückflußkühler vorgenommen.

Sofort nach dem Eintragen des ersten Quantums Natriumamalgam trat der Geruch nach Trimethylamin auf, neben dem sich bald darauf der auch bei der Destillation der freien

1) Archiv der Pharmazie 1911, 110.

quaternären Ephedrinbase beobachtete Dill- und Estragongeruch bemerkbar machte. Gleichzeitig begann an der Oberfläche die Abscheidung eines braunen öligen Liquidums, dessen Menge sich bei dem weiteren Zusatz von Natriumamalgam noch wesentlich vergrößerte.

Als alles Amalgam eingetragen war, und auch bei anhaltendem Erwärmen des Reaktionsgemisches keine Wasserstoffentwicklung mehr auftrat, wurde die alkalische Flüssigkeit von dem nunmehr verflüssigten Quecksilber abgegossen und im Scheidetrichter mit Aether wiederholt ausgeschüttelt. Diese ätherische Lösung wurde ihrerseits wieder mit Salzsäure enthaltendem Wasser derselben Behandlung unterzogen, und so die stickstoffhaltigen von den stickstofffreien Spaltungsprodukten getrennt.

Aus der ätherischen Lösung verblieb nach dem Verdunsten des Lösungsmittels ein gelb gefärbtes Oel; aus der salzsauren Flüssigkeit resultierte ein weißes pulverförmiges Salz.

Hatte sich so die Brauchbarkeit dieser Methode für das vorliegende Material ergeben, so reichten doch die geringen Mengen der hierbei gewonnenen Spaltungsprodukte nicht zur Ausführung irgendwelcher Analysen.

Zwecks Gewinnung größerer Mengen Analysenmaterials wurden daher 5 g des quaternären Ephedrinjodids obiger Behandlung mit Natriumamalgam unterworfen, und die Spaltstücke durch Ausäthern und Ausschütteln dieser Aetherlösung mit salzsäurehaltigem Wasser isoliert.

Der ätherische, durch die Behandlung mit Salzsäure von stickstoffhaltigen Produkten befreite Auszug hinterließ ein Oel, dessen Geruch und Aussehen dem bei der Destillation der wässerigen Lösung des Methylephedrin-Methylhydroxydes erhaltenen öligen Liquidum glich.

Die salzsäurehaltige Ausschüttelung der Aetherlösung ergab eine kaum kristallinische Masse vom Schmelzpunkt 174—185°. In Wasser und Alkohol war die Substanz leicht löslich, schwerer löste sie sich in Aceton auf, aus dem sie, unter geringem Wasserzusatz umkristallisiert, den F.-P. 172 bis 173° aufwies.

Mit Goldchloridlösung versetzt, schieden sich aus der erwärmten Lösung gelbe Nadeln aus, die den Schmelzpunkt 115—118° zeigten.

0,2022 g lieferten 0,0740 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
37,95 % Au	36,6 % Au.

Die weiteren Kristallausscheidungen wurden unter Zusatz von Goldchloridlösung nochmals umkristallisiert. Das so erzielte Goldsalz zeigte wieder dieselbe Form und den F.-P. 115—118°.

0,1916 g lieferten 0,0734 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
37,95 % Au	38,3 % Au.

Die Resultate dieser Analysen — besonders der letzteren — lassen mit einiger Annäherung darauf schließen, daß in dieser Substanz im Wesentlichen ein Golddoppelsalz des salzsauren Methylephedrins vorlag.

Da jedoch einerseits diese Analysen keinen bestimmten Aufschluß über die Zusammensetzung dieses stickstoffhaltigen Spaltungsproduktes erlaubten, und der Rest des gewonnenen Materials keine Reinigung zuließ, andererseits aber die Menge des aus der ätherischen Lösung erhaltenen öligen Liquidums nur gering war, wurden 20 g quaternären Ephedrinjodids der gleichen Reduktion und der entsprechenden nachfolgenden Behandlung unterworfen.

Auch bei dieser Spaltung war jedoch die Ausbeute an öligen Produkten nur gering.

Die salzsaure, vom Ausschütteln der Aetherlösung herrührende Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Bei dem Umkristallisieren des so gewonnenen Salzgemenges aus verdünntem Aceton schieden sich einerseits gut ausgebildete durchsichtige Kristalle ab, andererseits pulverige Massen, die sich besonders am Rand der Kristallisierschalen ablagerten.

Die größeren Kristalle zeigten den F.-P. 164°, nachdem schon bei 146° ein allmähliches Erweichen begonnen hatte. Bei dem wiederholten Umkristallisieren aus heißem Wasser, in dem ein Teil der Substanz relativ schwerlöslich war, schieden sich farblose Täfelchen aus, die größtenteils bei 146° schmolzen, während geringe weiße Flocken sich erst bei 179° verflüssigten.

0,3193 g verbrauchten zur Titration 9,05 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.
Gefunden 10,06 % Cl.

0,3193 g lieferten 0,1307 g Chlorsilber.
Gefunden 10,12 % Cl.

Wie die später mit dem von anderen Reduktionen des Dimethylephedrinjodids herrührenden entsprechenden Material ausgeführten Untersuchungen ergaben, lag in diesem Salz das Chlorid einer Verbindung des Phenylpropylenoxydes mit Ephedrin vor. Der Chlorgehalt dieser Verbindung, der die empirische Formel $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ zukommt, beträgt der Berechnung nach 10,56 % Cl.

Die oben erwähnten pulverigen Ausscheidungen zeigten nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol den F.-P. 198—199° unter Schwärzung der Substanz. In Wasser waren sie sehr leicht löslich. Bei dem Versetzen ihrer wässerigen Lösung mit gesättigter Natriumkarbonatlösung trat eine schwache Trübung auf, die beim Ausschütteln mit Aether verschwand. Aus dieser Aetherlösung verblieb nach dem Verdunsten des Lösungsmittels eine bräunliche ölige Flüssigkeit, die beim Aufbewahren über Aetzkalk wohl kristallinische Struktur annahm, jedoch ihre klebrige Beschaffenheit beibehielt. Die Hauptmenge dieser Substanz schmolz bei 40°, geringe Flocken verflüssigten sich erst wenige Grade darüber. Denselben Schmelzpunkt (40°) fand Emde für das freie Ephedrin, während Miller als F.-P. 30° angibt. Jedenfalls war der für salzsaures Ephedrin (216°) zu niedrig gefundene Schmelzpunkt des bei 198—199° sich verflüssigenden salzsauren Salzes durch Verunreinigungen beeinflußt.

Um größere Mengen der Spaltungsprodukte zu gewinnen, wurden darauf von neuem 20 g Methylephedrinmethyljodid in konzentrierter wässeriger Lösung derselben Spaltung mit nascierendem Wasserstoff unterworfen, und zwar wurde das Amalgam in noch größerem Ueberschuß als bei dem vorigen Versuch angewendet (320 g 5 %igen Amalgams).

Auch hierbei blieb jedoch die Ausbeute an öligen in Salzsäure enthaltendem Wasser unlöslichen, dagegen in Aether löslichen Spaltungsprodukten gering.

Bei der Behandlung der ätherischen Ausschüttelung des alkalischen Reaktionsproduktes mit verdünnter Salzsäure fand eine starke Ausscheidung weißer Flocken statt, die

fast den ganzen Scheidetrichter erfüllte. Erst durch öfteres Ausschütteln mit größeren Mengen schwach erwärmten Wassers ging die Lösung dieser Flocken allmählich vor sich.

Diese salzsauren Auszüge lieferten schon bei mäßiger Konzentration während des Eindunstens relativ gut ausgebildete Kristalle. Aus heißem Wasser umkristallisiert schieden sich derbe durchsichtige Rechtecke und Tafeln vom F.-P. 137° ab, die nach abermaligem Umkristallisieren den F.-P. 146° zeigten.

0,2238 g lieferten 0,0921 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	Gefunden
10,56 % Cl	10,19 % Cl.

Dieser Chlorgehalt sowie die übrigen Eigenschaften dieses Salzes lassen es als identisch mit dem bei der vorigen Reduktion als erstes Kristallisationsprodukt gewonnenen Chlorid des Ephedrinphenylpropylenoxydes erkennen.

Bei der Bestimmung des optischen Drehungsvermögens erwies sich die Substanz als rechtsdrehend. Ihre spezifische Drehung betrug:

$$[\alpha]_D^{15^0} = +14{,}39^0$$

(0,4267 g in 20,346 ccm absolut. Alkohol. $\alpha = +0{,}61^0$ $1 = 2$ dcm).

Ein aus obiger Verbindung hergestelltes Goldsalz war in Wasser schwerlöslich; leichter löste es sich in mäßig verdünntem Alkohol auf. Aus Wasser kristallisierte es in gelben glänzenden Blättchen vom F.-P. 136,5 bis 138°. Die hiermit ausgeführten Goldbestimmungen ergaben folgende Werte:

0,3597 g lieferten 0,1095 g Gold.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HAuCl_4$	Gefunden
30,85 % Au	30,44 % Au.

0,2978 g lieferten 0,0915 g Gold.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HAuCl_4$	Gefunden
30,85 % Au	30,72 % Au.

Im Verhältnis zu diesem Goldsalz war das entsprechende Platinsalz in Wasser leichter löslich und kristallisierte in warzenförmig angeordneten Nadeln vom F.-P. 176,5—177°, als deren Platingehalt ermittelt wurde:

a) 0,2185 g bei 100° getrockneter Substanz ergaben 0,0431 g Platin.

b) 0,2640 g Substanz lieferten 0,0512 g Platin.

Berechnet für $(C_{19}H_{25}NO_2)_2H_2PtCl_6$	Gefunden	
19,35 % Pt	a) 19,72 % Pt	b) 19,4 % Pt

Aus den Resultaten dieser Analysen ergibt sich zunächst, daß der fraglichen Substanz ein relativ großes Molekulargewicht zukommt. Daß es sich hierbei um eine Verbindung von Ephedrin mit Phenylpropylenoxyd handelte, zeigen weitere Untersuchungen, die zur Charakterisierung dieser Substanz gelegentlich späterer Reduktionen vorgenommen wurden und sich am Ende dieses Abschnittes verzeichnet finden.

Bei dem Einengen der Mutterlaugen der ursprünglichen salzsauren Ausschüttelungsflüssigkeit resultierten zunächst weniger gut ausgebildete Kristalle vom F.-P. 178—179°, welche aus salzsaurem Methylephedrin bestanden.

Aus den hiervon getrennten letzten Mutterlaugen schieden sich schließlich pulverförmige Massen ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren eine schwach-kristallinische Struktur annahmen. Sie waren in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich, dagegen fast unlöslich in Aceton. Unter Zuhilfenahme dieser Eigenschaften gelang es schließlich durch Auflösen dieser Produkte in geringen Mengen heißen Alkohols und Zusatz von erwärmtem Aceton, die pulverigen Massen in Kristallform überzuführen, und zwar schieden sich schon nach kurzem Stehen obiger Alkohol-Acetonlösung seidenglänzende weiße Nadeln vom F.-P. 208° ab, die sich als salzsaures Ephedrin erwiesen.

Aus der von diesen Kristallnadeln getrennten Alkohol-Acetonlösung schieden sich dann weiter geringe Mengen einer zwischen 162 und 172° schmelzenden Kristallmasse ab, die aus salzsaurem Methylephedrin bestand.

Im Wesentlichen waren demnach bei dieser Reduktion des Dimethylephedrinjodids an stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten die salzsauren Salze

1. des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes,
2. des Methylephedrins und
3. des Ephedrins

gewonnen worden.

Rückstand der Reduktion des Dimethylephedrinjodids.

Um zu untersuchen, ob in dem von der Reduktion herrührenden Rückstand noch unverändertes Ausgangsmaterial vorhanden war, wurde die bei der Reduktion restierende stark alkalische Flüssigkeit, die an Aether beim Ausschütteln nichts mehr abgab, mit Salzsäure angesäuert und die Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Der zum größten Teil aus Chlornatrium bestehende Rückstand wurde darauf im Exsikkator völlig getrocknet, zerrieben und alsdann mit absolutem Alkohol wiederholt ausgekocht.

Der bei dem Verdunsten des Lösungsmittels verbleibende rotbraun gefärbte Rückstand wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Da auch die hierbei sich ausscheidende kompakte Kristallmasse stark gefärbt war, wurde sie mit Tierkohle entfärbt. Bei dem Eindampfen des nunmehr blanken Filtrats blieben nur schwach gelblich gefärbte Kristalle zurück, die z. T. bei 193,5° unter Gelbfärbung und Zersetzung der obersten Schicht zu schmelzen begannen. Bei 196,5° war die ganze Substanz verflüßigt.

Eine Bestimmung des Jodgehaltes ergab:

0,1891 g lieferten 0,1389 g Jodsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot CH_3J$	
39,56 % J	39,71 % J.

Hieraus ergibt sich, daß sich bei der Einwirkung von Natriumamalgam auf Dimethylephedrinjodid ein Teil des Ausgangsmaterials dem Reaktionsbereich entzieht, eine Beobachtung, die auch Emde (l. c.) bei der Spaltung quaternärer Ammoniumverbindungen auf diesem Wege machte.

Da die von obigen Kristallen getrennten Mutterlaugen keine Neigung zur Kristallisation zeigten, wurde die Flüssigkeit mit frisch gefälltem Chlorsilber umgesetzt. Die von dem gebildeten Jodsilber abfiltrierte Lösung lieferte jedoch an Kristallausscheidungen nur Chlornatrium.

Bei einer erneut mit 20 g Dimethylephedrinjodid vorgenommenen Reduktion wurden noch größere Mengen Natriumamalgam als bei dem vorherigen Versuch — in diesem Fall 450 g Amalgam von 5 % — angewendet. Die durch Ausschütteln des Reaktionsproduktes gewonnene Aether-

lösung wurde jedoch nur mit sehr schwach salzsäurehaltigem Wasser behandelt.

In diesem Fall gelang es, aus der ausgeschüttelten ätherischen Lösung 9 g eines gelben Oeles zu gewinnen, das optisch linksdrehend war. Eine genaue Bestimmung des spezifischen Drehungsvermögens ließ sich jedoch nicht ausführen, da die absolut-alkoholische Lösung dieser Substanz auch durch Tierkohle keine Entfärbung erfuhr, und so das Gesichtsfeld des Polarisationsapparates selbst bei Anwendung eines 100 mm-Rohres noch stark verdunkelt wurde.

Die zur Bestimmung des optischen Verhaltens verwendete Lösung wurde darauf mit überschüssiger absolut-alkoholischer Trimethylaminlösung im Rohr eingeschlossen und 6 Stunden lang auf 100° erhitzt,[1]) um so das etwa entstandene Alkylenoxyd in eine cholinartige Ammoniumverbindung überzuführen. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsprodukt bei sehr gelinder Wärme verdunstet und der ölige Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen (I).

Das hierbei ausgeschiedene ölige Produkt wurde in Aether gelöst, diese Lösung im Scheidetrichter von der salzsauren Flüssigkeit getrennt, und der Rückstand von neuem mit absolut-alkoholischer Trimethylaminlösung wie oben behandelt.

Der salzsaure Auszug (I) wurde bis auf ein kleines Volum bei mäßiger Wärme verdunstet, und aus der konzentrierten Lösung durch Zusatz von Goldchloridlösung ein Goldsalz dargestellt, das in Wasser ziemlich schwerlöslich war. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert schieden sich zunächst kleine hellgelbe Nadelgruppen ab. Beim weiteren Verdunsten der Lösung kristallisierten derbere rote Kristalle aus. Beide Arten wurden sorgfältig ausgelesen, und jedes Salz für sich aus heißem Wasser umkristallisiert.

Die kleinen hellgelben Kristalle schmolzen unscharf zwischen 160 und 170°. Ihre Menge war sehr gering.

Die größeren Kristalle, die sich aus wässeriger Lösung als hellgelbe Blättchen ausschieden, zeigten den F.-P. 126—127°.

Nach der Entfernung des Goldes aus den letzten Mutterlaugen, die keine Kristallisationen mehr lieferten, schieden sich aus der eingedampften Lösung größere nadelartige

---

1) Vgl. E. Schmidt, Archiv der Pharmazie 1911, 222.

Blättchen vom F.-P. 209—210° ab, deren Aeußeres schon auf Ephedrinchlorhydrat hinwies.

Das Produkt der zweiten Einwirkung des Trimethylamins auf das ölige Spaltungsprodukt wurde ebenso wie oben mit salzsäurehaltigem Wasser und Aether behandelt.

Aus der schwach salzsauren Ausschüttelung schieden sich nach mehrwöchentlichem Stehen relativ gut ausgebildete Kristalle ab, die bei 70 bis 75° schmolzen. Sie lösten sich in Alkohol und reagierten nicht mit Silbernitrat. Aus ihrem Schmelzpunkt und ihren übrigen Eigenschaften geht hervor, daß sie aus freiem Methylephedrin bestanden, das infolge des nur geringen Säuregehaltes der Ausschüttelungsflüssigkeit nicht in das salzsaure Salz übergegangen war. Der in dem salzsäurehaltigen Wasser gelöste Aether war jedenfalls die Veranlassung, daß diese freie ätherlösliche Base sich in der wässerigen Flüssigkeit vorfand.

Beim weiteren Verdunstenlassen der Mutterlaugen erstarrte schließlich der Rückstand zu einer kleinkristallinischen, in Wasser und Alkohol sehr leicht löslichen Salzmasse. Aceton und Aether lösten dieses Salz nicht auf. Ein Teil dieser Substanz wurde in wässeriger Lösung mit Goldchloridlösung versetzt. Aus der erkaltenden Flüßigkeit schieden sich zunächst wenige hellgelbe Kristallblättchen vom Schmelzpunkt 154—163° ab, die auch nach mehrfachem Umkristallisieren nicht scharf schmolzen

Die Hauptmenge des weiterhin ausgeschiedenen Golddoppelsalzes bestand aus gelben glänzenden Kristallblättchen vom F.-P. 128—129°. Diese erwiesen sich als Doppelsalz des Ephedrins, wie aus dem durch Ausfällen des Goldes mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen des Filtrates gewonnenen salzsauren Salz zu ersehen war.

Die ätherische Lösung der wiederholt mit Trimethylamin behandelten öligen Flüßigkeit wurde der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich aus dem resultierenden dick-öligen Liquidum lange zusammemhängende Kristallnadeln ab, die gesammelt und nach dem Abpressen aus Aether umkristallisiert wurden. Es resultierten so gut ausgebildete länglich-sechseckige Tafeln vom Schmelzpunkt 120—122°. In Wasser waren sie so gut wie unlöslich, auch lieferten sie keine Chlorreaktion. Eine Prüfung auf Stickstoff nach Lassaigne ergab nur eine ganz schwache Reaktion, die zunächst einer eventuellen Ver-

unreinigung zugeschrieben wurde. Ihre Zusammensetzung wurde erst später (s. a. Ende dieses Teils) geklärt, und zwar erwiesen sie sich als Kristalle der freien Base eines Reaktionsproduktes von Phenylpropylenoxyd mit Ephedrin. Auch hierbei hatte der Säuregehalt der nur schwach angesäuerten Ausschüttelungsflüssigkeit nicht genügt, die freie Base in das salzsaure Salz überzuführen. — Aus heißem verdünntem Aceton umkristallisiert, schied sich die Substanz in Gestalt langer weißer Nadeln ab, die zu Bündeln vereinigt waren. Sie nahmen bei 121° wachsartige Konsistenz an und schmolzen bei 123,5°.

Bei dem weiteren Aufbewahren der von obigen Kristallen befreiten öligen Flüssigkeit erfolgte eine zweite Abscheidung von Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Aether größtenteils bei 75—76° schmolzen. Auch sie bestanden wie die aus der wässerigen Lösung gewonnenen Nadel-Ausscheidungen desselben Schmelzpunktes (s. o.) aus freiem Methylephedrin.

Nach Entfernung dieser Kristallisationen schieden sich aus dem öligen Liquidum nur noch wenige flitterartige Blättchen ab, die sich jedoch nicht isolieren ließen.

Um aus diesem Material das in dem öligen Spaltungsprodukt vermutete Glykol zu isolieren, wurde der nicht weiter kristallisierende Rückstand nach der Methode von Schotten-Baumann der Benzoylierung unterworfen. Zu diesem Zweck wurde das ölige Liquidum mit Hilfe von Aether und Chloroform in ein Kölbchen gebracht, und das Lösungsmittel verdunstet. Der Rückstand wurde unter Abkühlung mit 30 g 15%-iger Natronlauge und — in kleinen Portionen — mit insgesamt 3 g Benzoylchlorid versetzt. Nach einigem Stehen der bis zum Verschwinden des Geruches geschüttelten Lösung wurde das braungelbe Reaktionsgemisch mit Aether ausgeschüttelt. Bei dem Verdunsten dieser Aetherlösung blieb eine ölige Masse zurück, die selbst nach einigen Tagen nicht erstarrt war. Um die Substanz kristallinisch zu erhalten, wurde sie in heißem Ligroin gelöst, und diese Lösung der Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich kleine Kristalle ab, die — aus siedendem Methylalkohol umkristallisiert — als weiße Nadeln in Warzenform den Schmelzpunkt 137—138° aufwiesen.

Der Schmelzpunkt dieser Substanz stimmt nicht mit dem der Dibenzoylverbindung des erwarteten Glycols überein.

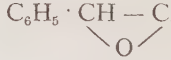
Letzterer Ester war von Herrn Geheimrat E. Schmidt (l. c.) dargestellt worden und hatte den Schmelzpunk 83 bis 85° besessen. Auch eine mit dieser Substanz ausgeführte Elementaranalyse gab völlig abweichende Werte:

0,1828 g lieferten 0,5194 g CO_2 und 0,1097 g H_2O.
Gefunden 77,49 % C,
6,14 % H.

Diese Werte zeigen einige Uebereinstimmung mit den für die Dibenzoylverbindung des Ephedrins berechneten Daten (C = 77,21 % H = 6,16 %). Jedoch zeigen die Schmelzpunkte der beiden Verbindungen so bedeutende Differenzen (die entsprechende Ephedrinverbindung schmilzt bei 121°), daß von einer Identifizierung keine Rede sein kann.

Die von obigen Kristallausscheidungen getrennte zähölige Masse wurde von Neuem der Benzoylierung unterworfen, doch war trotz Impfens des durch Ausschütteln des Reaktionsgemisches gewonnenen Aetherrückstandes mit den bei der ersten Kristallisation gewonnenen Nadeln vom F.-P. 137—138° nur eine ganz geringe Kristallbildung zu beobachten. Auch nach vierzehntägigem Stehen des Liquidums an der Luft und einer ebensolangen Aufbewahrung im Exsikkator erfolgte kein kristallinisches Erstarren. Ebensowenig wurden kristallinische Ausscheidungen bei den Kristallisationsversuchen aus Ligroin, Methylalkohol und verdünntem Aethylalkohol beobachtet.

Das ölige Spaltungsprodukt hatte demnach an charakteristischen Bestandteilen in der Hauptsache nur Ephedrin, Methylephedrin, sowie die bei 123,5° schmelzenden Kristalle enthalten, die später durch Vergleichen als Reaktionsprodukt des Ephedrins mit dem Phenylpropylenoxyd der Zusammensetzung



bestimmt wurden.

Jedenfalls hatte die zum Ausschütteln der Aetherlösung benutzte Salzsäure nicht ausgereicht, um alles Ephedrin, Methylephedrin und Phenylpropylenoxydephedrin in die entsprechenden Chloride überzuführen.

Die Aetherausschüttelung der vom verflüssigten Quecksilber abgegossenen alkalischen Reaktionsflüssigkeit gab an

salzsäurehaltiges Wasser wohl auch stickstoffhaltige Stoffe ab, doch war schon bei dem Eindampfen der salzsauren Lösung ein Unterschied zwischen dieser letzten und der vorhergehenden Reduktion zu beobachten:

Schwerlösliche Chloride schienen sich bei dieser Spaltung nicht gebildet zu haben. Diese Beobachtung fand jedoch eine Erklärung, als es gelang, den aus der Aetherlösung gewonnenen Körper vom F.-P. 123,5° als freie Base des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes zu charakterisieren. Bei dem Zusammenbringen einer alkoholischen Lösung dieser Verbindung mit Salzsäure wurde aus dieser freien Base das salzsaure Salz gewonnen, das dem erwarteten schwerlöslichen Chlorid vom F.-P. 148° in allen Eigenschaften entsprach. Daß diese Substanz nicht in der salzsauren Ausschüttelungsflüssigkeit der Aetherlösung gefunden wurde, hat — wie oben erwähnt — seinen Grund in der zu starken Verdünnung der zum Ausschütteln benutzten Säure.

Die ersten Chloridausscheidungen aus der salzsauren Lösung bestanden aus relativ leichtlöslichen weißen Kristallen vom F.-P. 199°.

0,2549 g verbrauchten bei der Titration 12,68 ccm $^n/_{10}$ Silberlösung.
Gefunden 17,65 % Cl.
Dieselbe Menge lieferte 0,1815 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$	Gefunden
17,56 % Cl	17,64 % Cl.

Das vorliegende Salz scheint somit im Wesentlichen aus Ephedrinchlorhydrat bestanden zu haben.

Ein aus dem Filtrat vom Chlorsilber dargestelltes Goldsalz war in Alkohol leichtlöslich. Aus Wasser umkristallisiert schied es sich in rotgelben lamellenartigen Kristallblättchen von starkem Glanz ab. Sein Schmelzpunkt lag bei 126 - 127°. Auch diese Eigenschaften weisen ebenso wie das Verhalten des Platinsalzes auf salzsaures Ephedrin hin.

Das entsprechende Platinsalz schmolz unscharf zwischen 170 und 198°. (Der F.-P. des Ephedrin-Platinchlorids liegt bei 186°).

Weitere Ausscheidungen aus den Mutterlaugen der salzsauren Ausschüttelungsflüssigkeit erfolgten in Gestalt eines leicht in Wasser löslichen Salzes vom F.-P. 208—209°, das nach dem Umkristallisieren aus Wasser in durchsichtigen

Blättchen und Nadeln vom F.-P. 210—211° auskristallisierte und als salzsaures Ephedrin in reinerer Form, als die erste Ausscheidung es geliefert hatte, erkannt wurde.

Der Verdunstungsrückstand der Mutterlaugen wurde in wenig Alkohol gelöst, und aus dieser erwärmten Lösung durch Behandeln mit Aceton eine weitere Ephedrinabscheidung in Form von Nadeln obigen Schmelzpunktes erzielt.

Die von diesen Nadeln abgesaugte Alkohol-Acetonlösung schied schließlich noch wenige anscheinend amorphe Massen vom F.-P. 174—175° aus, deren Verhalten auf Methylephedrin hinwies.

Aus der salzsauren Ausschüttelungsflüssigkeit waren also bei dieser Reduktion nur Ephedrin und Methylephedrin isoliert worden.

Da bei diesen beiden mit verschiedenen Mengen Natriumamalgam ausgeführten Spaltungen die Endresultate keine Uebereinstimmung zu zeigen schienen, wurden von neuem Spaltungsversuche mit je 20 g quaternären Ephedrinjodids unter Anwendung von 320 bezw. 450 g 5-prozentigen Natriumamalgams in obiger Weise vorgenommen. Zur Entfernung des dabei entstehenden Trimethylamins wurde nach Beendigung der Reduktion ein lebhafter Luftstrom durch das noch auf dem Wasserbad stehende Reaktionsgemisch geleitet. Im Uebrigen wurde den früheren Versuchen entsprechend verfahren.

Die Ausbeute an stickstofffreien Spaltungsprodukten war in beiden Fällen nur gering.

I. Reduktion mit 320 g Natriumamalgam.

Die salzsäurehaltige Ausschüttelung (A) der ätherischen Lösung schied zunächst wenige bräunlichgefärbte Kristalle aus, die bei 83—84° schmolzen, jedoch stark verunreinigt waren. Zusammen mit den ebenso gefärbten nächsten Ausscheidungen aus Wasser umkristallisiert und mit Tierkohle entfärbt, schieden sie sich aus der Lösung als farblose schwerlösliche Tafeln vom F.-P. 142° aus und erwiesen sich als salzsaures Salz des auch oben beobachteten Reaktionsproduktes von Phenylpropylenoxyd mit Ephedrin, einer Verbindung, der die empirische Formel $C_{19}H_{25}NO_2$ zukommt.

Aus den Mutterlaugen resultierten zunächst weniger gut ausgebildete Massen vom F.-P. 83—88°, die sich als chlor-

frei erwiesen. In Alkohol waren sie leicht löslich, wesentlich schwerer dagegen lösten sie sich in heißem Wasser. Da die aus Alkohol umkristallisierte Substanz denselben Schmelzpunkt aufwies, wurde zwecks Reinigung dieser Verbindung zunächst durch Zusatz von Natriumkarbonat und Ausäthern des Gemisches die freie Base dargestellt und diese darauf mit verdünnter Salzsäure zusammengebracht. Jedoch löste sich diese Base auch beim Erwärmen der Salzsäure nicht völlig. Die Lösung und Ueberführung in ein Chlorid gelang erst durch Zusatz von Alkohol zu dem heißen Gemisch. Beim Erkalten schieden sich dann aus der Lösung kleine durchsichtige Nadeln vom F.-P. 146—148° ab.

Die nur geringe Menge der Substanz gestattete nur eine maßanalytische Bestimmung des Chlorgehaltes:

0,0522 g Substanz verbrauchten 1,52 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	Gefunden
10,56 % Cl	10,3 % Cl.

Auch diese Verbindung bestand somit aus Ephedrin-Phenylpropylenoxyd.

Die Mutterlaugen der Lösung A schieden beim Eindampfen ölige Massen ab, die sich am Boden ansammelten. Erst nach wiederholtem Eindunsten und Wiederaufnehmen des Rückstandes mit Wasser nahmen sie kristallinische Form an. Sie bildeten nunmehr farblose Blättchen und Tafeln und zeigten den F.-P. 132—136°. Auch sie bestanden ebenso wie die vorhergehenden Kristallausscheidungen aus dem salzsauren Salz der Formel $C_{19}H_{25} \cdot NO_2 \cdot HCl$, dem Reaktionsprodukt des Phenylpropylenoxydes mit Ephedrin.

Aus den bei dem Umkristallisieren verbleibenden Mutterlaugen schieden sich weiße warzenähnliche Massen vom F.-P. 122° ab, die sich durch erneutes Umkristallisieren nicht weiter reinigen ließen. Ihre wässerige Lösung wurde daher mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht, wobei eine starke weiße Trübung auftrat, hervorgerufen durch die so ausgeschiedene freie Base. Letztere wurde durch Ausschütteln mit Aether aus dem Gemisch isoliert. Da jedoch die nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückbleibende freie Base keine Neigung zur Kristallisation zeigte, wurde sie durch Auflösen in Alkohol und Versetzen dieser Lösung mit Salzsäure in ihr Chlorid übergeführt. Aus der etwas

eingedunsteten Lösung schieden sich feine Nadeln in geringer Menge ab, die den F.-P. 136° besaßen, also mit den früheren Kristallisationen identisch waren.

Die von diesen Kristallabscheidungen getrennten Mutterlaugen der salzsauren Ausschüttelung (A) lieferten beim Eindampfen schließlich eine bräunliche krümelige Masse.

Durch Alkohol-Aceton wurden hieraus wenige Nadeln vom F.-P. 210—211,5° abgeschieden, die aus salzsaurem Ephedrin bestanden.

Der weitere Rückstand war durch ein gelbes Liquidum verunreinigt, das durch kaltes Aceton entfernt wurde. Ungelöst blieb hierbei eine geringe Menge einer weißen Substanz, die beim Umkristallisieren wenige rechteckige Blättchen vom F.-P. 184—185° lieferte und aus salzsaurem Methylephedrin bestand.

Im Ganzen war die Ausbeute an stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten bei dieser Reduktion nur gering.

Die alkalische ausgeätherte Reaktionsflüssigkeit wurde wie früher nach dem Ansäuern eingedampft. Der trockene Rückstand wurde darauf zerrieben und zunächst zur Entfernung des ausgeschiedenen Jods mit Aether ausgezogen. Die infolgedessen kaum noch gelblich gefärbte Salzmasse wurde alsdann mit absolutem Alkohol auf dem Wasserbad extrahiert, und diese Auszüge zur Verdunstung gebracht. Hierbei schied sich ein schuppenförmiger schwach braungefärbter Körper vom F.-P. 207° ab, den man wohl nach seinen Löslichkeitsverhältnissen und seinem Schmelzpunkt als unverändertes Ausgangsmaterial ansprechen kann.

II. Reduktion mit 450 g Natriumamalgam.

Aus der wie oben gewonnenen salzsäurehaltigen Ausschüttelung der Aetherlösung resultierten zunächst schwerlösliche Kristalle von denselben Eigenschaften wie die früher beschriebenen entsprechenden ersten Kristallisationen der vorhergehenden Reduktionen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 143°.

1. 0,1575 g lieferten 0,0656 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	Gefunden
10,56 % Cl	10,3 % Cl.

2. 0,2335 g ergaben 0,5746 g CO_2 und 0,1718 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	Gefunden
C = 67,24 %	C = 67,11 %
H = 7,97 %	H = 8,13 %.

3. 0,1934 g lieferten bei 19,6° und 756 mm Druck 7,1 ccm feuchten Stickstoff.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	Gefunden
4,17 % N	4,12 % N.

Alle diese Werte lassen die vorliegende Substanz als Chlorid einer Verbindung von Ephedrin mit Phenyl-Propylenoxyd erkennen, womit auch die bereits früher (s. oben) ermittelten Werte des Gold- bezw. Platingehaltes der entsprechenden Doppelsalze im Einklang stehen.

Aus den Mutterlaugen schieden sich weiße undurchsichtige Gebilde vom F.-P. 122 bis 130° in geringer Menge ab, die nach dem Umkristallisieren als durchsichtige Kristalle vom F.-P. 136—142° resultierten und als weitere Ausscheidungen obiger Zusammensetzung erkannt wurden.

Darauf kristallisierten wenige Tafeln des salzsauren Methylephedrins vom F.-P. 183° aus.

Die letzten Mutterlaugen erstarrten schließlich zu einer weißen Masse, die, aus alkoholischer Lösung durch Acetonzusatz umkristallisiert, glänzende Nadeln vom F.-P. 212° lieferte. Wie bei früheren Reduktionen handelte es sich auch hierbei um salzsaures Ephedrin (F.-P. 216°).

0,2016 g lieferten 0,1437 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$	Gefunden
17,57 % Cl	17,6 % Cl.

Bei dem Versetzen einer Lösung dieses Chlorids mit Goldchloridlösung trat zunächst eine starke Trübung auf, die sich aber bei weiterem Zusatz von Goldlösung wieder zu einer klaren Flüssigkeit aufhellte. Nach einigem Stehen schieden sich Kristallnadeln ab, deren F.-P. bei 131° lag.

0,2372 g ergaben 0,0921 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{15}NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
39,0 % Au	38,83 % Au.

Dieser Wert weist ebenso wie der des Chlorgehaltes (s. o.) auf salzsaures Ephedrin hin.

Das entsprechende Platinsalz war relativ leicht löslich und schied sich in roten Kristallnadeln vom F.-P. 183° ab.

0,1519 g lieferten 0,0399 g Platin.

Berechnet für $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
26,32 % Pt	26,27 % Pt.

Ebenso wie dieser Platingehalt stimmt auch der Schmelzpunkt mit den über Ephedrinplatinchlorid gemachten Angaben überein. Merck fand den F.-P. 183—184°, Emde 186°.

Da alle gefundenen Werte mit Bestimmtheit auf Ephedrinchlorhydrat hinwiesen, wurde zur weiteren Identifizierung dieser Substanz ihr optisches Drehungsvermögen bestimmt:

Es ergab sich für:

$$[\alpha]_D^{15} = -34{,}31°.$$

(0,9264 g gelöst in 20,1183 ccm Wasser $\alpha = -3{,}16°$ $l = 200$ mm).

Eine zweite Bestimmung, die mit mehrfach umkristallisiertem Material ausgeführt wurde, ergab:

$$[\alpha]_D^{15} = -36{,}23°.$$

(1,000 g gelöst in 20,351 ccm Wasser $\alpha = -3{,}56°$ $l = 200$ mm).

Miller fand als spezifische Drehung im 100-mm-Rohr $[\alpha]_D = -36{,}66°$, Emde beobachtete im 200-mm-Rohr den Wert $[\alpha]_D^{20} = -34{,}96°$.

Die von obigen Nadeln abgesaugte Alkohol-Acetonlösung schied beim allmählichen Verdunsten eine schwach bräunlich gefärbte Salzmasse ab, die zwischen 164 und 178° schmolz. Aus heißem absolutem Alkohol umkristallisiert erfolgte die Abscheidung etwa eines Drittels der Menge in Gestalt farbloser gut ausgebildeter Tafeln vom F.-P. 184 bis 186°, während der größere Teil sich amorph an den Wandungen des Gefäßes absetzte. Beim wiederholten Umkristallisieren und ganz allmählichen Verdunsten des Lösungsmittels schieden sich weitere Tafeln vom F.-P. 186° ab.

Eine Chlorbestimmung ergab folgende Werte:

0,2211 g Substanz lieferte 0,1480 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HCl$	Gefunden
16,45 % Cl	16,55 % Cl.

Seinem Chlorgehalt und seinen physikalischen Eigenschaften nach bestand das vorliegende Salz aus Methylephedrin. Einen weiteren Anhalt hierfür lieferten die Eigenschaften des Goldsalzes, in das dieses Chlorid übergeführt wurde.

Ein entsprechendes Golddoppelsalz war in heißem Wasser leicht löslich, und zwar kristallisierten aus der Goldlösung zunächst goldglänzende nadelartige Blättchen vom F.-P. 125 bis 127°.

Eine hiermit ausgeführte Goldbestimmung ergab:

0,2618 g lieferten 0,0997 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
37,95 % Au	38,08 % Au.

Als zweite Kristallisation schieden sich hellgelbe kleine Nadeln vom F.-P. 118—119° ab.

0,1914 g lieferten 0,0733 g Gold.
Gefunden 38,3 % Au.

Bei dem wiederholten Umkristallisieren der weiteren Ausscheidungen wurden schließlich goldglänzende Blättchen erhalten, deren Färbung etwas dunkler war als die des ersten Goldsalzes. Der Schmelzpunkt dieser Kristalle lag bei 131°.

0,2558 g lieferten 0,0984 g Gold.
Gefunden 38,46 % Au.

Berechnet waren für Methylephedringoldchlorid 37,95 % Au. Der Schmelzpunkt dieses Salzes wurde bei 129° ermittelt (s. o.). Diese Bedingung erfüllt indes nur das erste der drei Goldsalze, das auch im Goldgehalt dem berechneten Wert am nächsten kommt. Die beiden anderen Doppelsalze bildeten jedenfalls Gemische von Goldsalzen des Methylephedrins (39 % Au).

Aus den eingedampften Filtraten wurden wenige quadratische Tafeln vom F.-P. 186—187° isoliert, sowie eine weniger gut kristallisierte Masse vom F.-P. 174—179°.

Eine Chlorbestimmung dieser Substanz ergab nur eine Annäherung an den für salzsaures Methylephedrin berechneten Wert. Die Differenz dürfte wohl durch Verunreinigungen bedingt sein, die bei der leichten Löslichkeit dieser Verbindung nicht entfernt werden konnten:

0,2732 g ergaben 0,1767 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HCl$	Gefunden
16,45 % Cl	15,99 % Cl.

Die letzten Mutterlaugen wurden über das anfänglich undeutlich nadelartige, unscharf schmelzende Aurat gereinigt und die so erzielte Chloridlösung von neuem in ein Goldsalz übergeführt. Bei längerem Stehen schied sich aus der Lösung ein Haufenwerk kleiner Kristallblättchen vom F.-P. 119—121° ab.

Eine Goldbestimmung dieser Substanz ergab:

0,3114 g exsikkatortrockener Substanz lieferten 0,1181 g Gold.

Berechnet für $C_{10}H_{14} \cdot CH_3 \cdot NO \cdot HAuCl_4$	Gefunden
37,95 % Au	37,92 % Au.

Dieser Wert läßt auch die vorliegende Verbindung mit Sicherheit als salzsaures Methylephedrin erkennen.

Fassen wir die gefundenen Resultate zusammen, so ergibt sich, daß bei der Reduktion des Dimethylephedrinjodids mit Natriumamalgam zwar qualitativ, aber nicht quantitativ dieselben Spaltungsprodukte gefunden wurden wie bei der Destillation des Dimethylephedrinhydroxydes, und zwar außer dem öligen Liquidum,

1. das schwerlösliche Chlorid des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes vom F.-P. 142—146° in wesentlich größerer Menge als bei der Spaltung der quaternären Ephedrinammoniumbase durch Destillation,
2. salzsaures Ephedrin und
3. salzsaures Methylephedrin.

Es blieb nun noch übrig, obiges schwerlösliche Chlorid näher zu kennzeichnen. Zu seiner Charakterisierung war es nötig, dieses Spaltungsprodukt in größeren Mengen darzustellen.

Da die mit 320 g 5 %igen Natriumamalgams (auf je 20 g Substanz berechnet) ausgeführte Reduktion die besten Resultate geliefert hatte, wurden von neuem 20 g des quaternären Ephedrinjodids obiger Behandlung unterzogen.

Eine entsprechende Ausbeute wurde jedoch nur bei Anwendung ganz konzentrierter — mindestens 1 : 5 bereiteter — Lösungen erzielt. Zur Gewinnung einer solchen Lösung wurde das Ausgangsmaterial fein zerrieben und auf dem

Wasserbad mit der nötigen Menge Wasser längere Zeit erhitzt. Erst ganz allmählich fand hierbei eine völlige Lösung statt. Eine nur wenig verdünntere, 1 : 7 bereitete Lösung des quaternären Ephedrinammoniumjodids lieferte bei der Reduktion nur eine geringe Menge des erwarteten Spaltungsproduktes.

Aus 20 g des Ausgangsmaterials wurden nach obigem Verfahren 6 g des in Frage kommenden Chlorids gewonnen, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol den F.-P. 148° zeigte.

Die Bestimmung seines spezifischen Drehungsvermögens ergab:

a) $[\alpha]_D^{15} = +14{,}74°$
(0,5598 g in 20,3474 ccm Alkohol gelöst, $\alpha = +0{,}84°$, $l = 2$ dcm).

b) $[\alpha]_D^{15} = +14{,}93°$.
(0,3047 g in 20,3474 ccm Alkohol gelöst, $\alpha = +0{,}45°$, $l = 2$ dcm).

Aus einem Teil dieses Salzes wurde die freie Base dargestellt. Zu diesem Zweck wurde die Lösung des Chlorids mit Sodalösung versetzt, wobei die vorher vollkommen klare Lösung eine milchweiße Färbung annahm. Diese Mischung wurde darauf wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Bei dem Verdunsten des Aethers blieb eine weiße Kristallmasse zurück, deren F.-P. bei 119—120° lag.

Da die Möglichkeit vorhanden war, daß obiges Salz nur ein bei der Spaltung gebildetes Zwischenprodukt darstellte, so wurde 1 g des Chlorids in wässeriger Lösung auf dem Wasserbad von neuem mit 5 %igem Natriumamalgam am Rückflußkühler behandelt. Trotzdem das Amalgam in sehr großem Ueberschuß angewendet wurde (70 g), so war doch keine Spur einer öligen Abscheidung bemerkbar, vielmehr schied sich die freie Base beim Abkühlen des Reaktionsgemisches in Gestalt weißer tafelförmiger Kristalle ab. Damit war der Beweis erbracht, daß in der fraglichen Substanz kein Zwischenprodukt, sondern ein Endprodukt der Reduktion vorlag.

Da die Reinigung dieses Spaltungsproduktes in Gestalt der freien Base leichter erschien als in der des salzsauren Salzes, so wurde das gesamte Material in die freie Base auf dem oben erwähnten Weg übergeführt. Die ersten Kristallisationen zeigten ausgeprägte Parallelogrammform

und besaßen den F.-P. 126°, nachdem sie bei 123° wachsartige Konsistenz angenommen hatten.

Eine Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,2000 g Substanz lieferten 0,5576 g CO_2 und 0,1522 g H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2$	Gefunden
C = 76,2 %	C = 76,04 %
H = 8,42 %	H = 8,51 %.

Sowohl nach diesen Daten, als auch nach dem bereits früher ermittelten Chlor- und Stickstoffgehalt des salzsauren Salzes zu urteilen, mußte es sich bei der fraglichen Base um eine hochmolekulare Verbindung handeln. Eine derartige kohlenstoffreiche Base konnte jedoch nur durch eine Zusammenlagerung einfacherer Spaltungsprodukte gebildet sein. Ferner ließ auch die geringe Ausbeute an öligen Spaltungsprodukten auf eine Umsetzung eines Teiles der erwarteten Produkte schließen. Von den drei von Herrn Geheimrat E. Schmidt (l. c.) gefundenen öligen Spaltungsprodukten kam hier nur das Alkylenoxyd in Frage. Zerlegt man obige Formel $C_{19}H_{25}NO_2$ in diesem Sinne, so bleibt nach Abzug des Alkylenoxydes $C_9H_{10}O$ als Rest $C_{10}H_{15}NO$ — die Formel des Ephedrins — übrig. Daß eine derartige Verbindung von Phenylpropylenoxyd mit Ephedrin durchaus möglich ist, beweist die von Rabe und Hallensleben[1]) gemachte Beobachtung, daß das von ihnen durch Destillation des Dimethylephedrinhydroxydes gewonnene „Methyl-Phenyl-Aethylenoxyd" die Fähigkeit besitzt, ein Molekül Methylamin zu binden.

Eine weitere übereinstimmende Eigenschaft des Reduktionsproduktes mit dem von Rabe und Hallensleben dargestellten Methylaminderivat des Alkylenoxydes beruht auf der optischen Aktivität dieser Verbindungen. Die Chloride beider Substanzen drehen den polarisierten Lichtstrahl nach rechts (s. oben).

Die zum Vergleich ausgeführten Bestimmungen des Drehungsvermögens der aus dem Reduktionsprodukt dargestellten freien Base ergaben jedoch eine schwache Linksdrehung:

---

1) Berichte der chem. Gesellschaft 1911. 824.

1. $[\alpha]_D^{15} = -3{,}59^0$.
(0,4771 g in 20,3474 ccm Alkohol gelöst, $\alpha = -0{,}17$ $1 = 2$ dcm).

2. $[\alpha]_D^{15} = -3{,}63^0$.
(0,9098 g in 20,3474 ccm Alkohol gelöst, $\alpha = -0{,}33^0$ $1 = 2$ dcm).

Zur Entscheidung der Frage, ob in der vorliegenden Verbindung Ephedrin oder Methylephedrin enthalten war, wurde das Verhalten der freien Base gegen Jodmethyl geprüft. Daß hierbei eine Aufnahme mindestens einer Methylgruppe stattfinden würde, war wohl anzunehmen, da das Ausgangsmaterial nicht den Charakter einer quaternären Verbindung besaß, wie aus der Abscheidung der freien Base aus dem Chlorid durch Natriumkarbonat hervorgeht.

0,5 g der freien Base wurden zu diesem Zweck mit Jodmethyl im Ueberschuß übergossen, und das Gemisch längere Zeit sich selbst überlassen. Aus der anfangs völlig klaren Lösung des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes in Jodmethyl schieden sich allmählich einige Kristalle an den Gefäßwandungen an. Nach vierzehntägigem Stehen des Reaktionsgemisches wurde das nicht verbrauchte Jodmethyl zur Verdunstung gebracht, der Rückstand mit heißem Wasser aufgenommen und die so gewonnene Lösung von einigen ungelöst gebliebenen Anteilen (B) abfiltriert. Aus der heißen Flüssigkeit schieden sich beim Erkalten gelbliche kompakte Kristalle, bestehend aus dem Jodid des Reaktionsproduktes, ab; sie wiesen den F.-P. 183° auf.

Zwecks Ueberführung dieses Jodids in die entsprechende freie Base wurde darauf die wässerige Lösung dieses Salzes mit Silberoxyd umgesetzt. Die vom gebildeten Jodsilber getrennte, die freie Base enthaltende Flüssigkeit wurde alsdann wiederholt mit Aether durchgeschüttelt, um so die etwa in Lösung gegangene unveränderte freie Base vermöge ihrer Löslichkeit in Aether von dem entstandenen Methylierungsprodukt zu trennen.

Um nunmehr aus der so gewonnenen Lösung der freien methylierten Base das Chlorid zu gewinnen, wurde die ausgeschüttelte wässerige Lösung mit Salzsäure angesäuert und auf ein kleines Volum eingedampft. Aus dieser konzentrierten Flüssigkeit schieden sich beim Erkalten flache durchsichtige Nadeln vom F.-P. 203° ab. Eine mit diesem Material ausgeführte Chlorbestimmung charakterisierte dieses

Salz als Chlorid des einfach methylierten Ephedrin-Phenylpropylenoxydes:

0,1181 g lieferten 0,0485 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{25}NO_2CH_3Cl$	
10,14 % Cl	10,18 % Cl.

Das vom Silberüberschuß durch Salzsäure befreite Filtrat, welches bei obiger Chlorbestimmung erhalten wurde, lieferte — bei mäßiger Wärme eingedunstet — nur ölige Ausscheidungen, die auch nach wiederholtem Auflösen in verdünntem Alkohol keine feste Form annahmen. Ebensowenig gelang es, diese Verbindung in ein Platinsalz überzuführen.

Die ätherische Ausschüttelung hinterließ nach dem Verjagen des Lösungsmittels nur Spuren eines gelblichen Oeles, das nach einiger Zeit teilweise kristallinische Struktur annahm. Durch Abpressen dieses Rückstandes und Umkristallisieren des so erhaltenen weißen Pulvers aus verdünntem Alkohol wurden weiße Nadeln gewonnen, die sich durch ihren F.-P. 122° als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen.

Auch der in heißem Wasser unlösliche, ebenfalls aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Anteil (B) des Reaktionsproduktes bestand aus freiem Phenylpropylenoxydephedrin, das der Einwirkung des Jodmethyls entgangen war.

Dieses unverändert gebliebene Material wurde zusammen mit anderen Mengen der freien Base behufs vollständiger Methylierung in methylalkoholischer Lösung mit überschüßigem Jodmethyl im Einschmelzrohr 5 Stunden auf 100° erhitzt. Das nach dieser Zeit der freiwilligen Verdunstung überlassene Reaktionsgemisch hinterließ gelbliche derbe Kristalle, die sich in heißem Wasser nur sehr schwer lösten und bei dem Erkalten der Lösung als schwach gelbliche Nadeln vom F.-P. 164° abgeschieden wurden.

Unverändertes Ausgangsmaterial wurde bei diesem Versuch nicht beobachtet.

Da das Reaktionsprodukt eine durchaus gleichmäßige Beschaffenheit zeigte, wurde von einer Behandlung mit Silberoxyd und Ausschütteln der Lösung mit Aether Abstand genommen.

Zwecks Ueberführung des als Reaktionsprodukt gewonnenen Jodids in das entsprechende Chlorid, wurde die

heiße Lösung dieses Salzes mit feuchtem Chlorsilber umgesetzt. Bei dem Eindampfen des vom Jodsilber getrennten Filtrates schied sich das Chlorid in Gestalt durchsichtiger Nadeln vom F.-P. 165—167° ab, die sich zwar in heißem Wasser leichter lösten als das entsprechende Jodid, dennoch aber relativ schwerlöslich waren. Das von den Eigenschaften des in der Kälte erhaltenen Methylierungsproduktes beträchtlich abweichende Verhalten dieses Salzes hinsichtlich des Schmelzpunktes ließ vermuten, daß hier die Reaktion einen anderen Verlauf genommen hatte. Eine mit diesem Chlorid ausgeführte Chlorbestimmung ergab jedoch einen Wert, der — ebenso wie der Prozentgehalt des auf kaltem Wege gewonnenen Chlorids — derjenigen Chlormenge entsprechen würde, die sich für das Anlagerungsprodukt von Chlormethyl an Ephedrin-Phenylpropylenoxyd bei der Berechnung ergibt.

0,2965 g lieferten 0,1197 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{25}NO_2 \cdot CH_3Cl$	
10,14 % Cl	9,99 % Cl.

Aus dem vom Chlorsilber getrennten Filtrat kristallisierte nach Entfernung des überschüssig zugesetzten Silbernitrats durch verdünnte Salzsäure und nach dem Einengen der abermals filtrierten Lösung das Chlorid in Gestalt weißer Nadeln vom F.-P. 165°.

Da die wässerige Lösung dieser Kristalle mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure nur eine Trübung lieferte, ohne indes beim Einengen im Exsikkator Kristalle auszuscheiden, wurde das Gold aus dieser Flüssigkeit durch Schwefelwasserstoff entfernt, und das vom Schwefelgold getrennte Filtrat nach dem Eindampfen auf ein kleines Volum mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure versetzt. Aus dieser Lösung wurde ein Platindoppelsalz vom F.-P. 185° gewonnen, das aus seidenartigen orangefarbenen Nadelbüscheln bestand. Im Wassertrockenschrank zersetzte sich dieses Salz.

0,2240 g enthielten 0,0455 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_{19}H_{25}NO_2CH_3Cl)_2PtCl_4$	
18,83 % Pt	20,31 % Pt.

Da der für ein Doppelsalz des methylierten Ephedrin-Phenylpropylenoxydes berechnete Platingehalt sich von dem

gefundenen Wert wesentlich unterscheidet, und selbst das Doppelsalz des Ausgangsmaterials nur 19,35 % Pt enthalten würde, so läßt sich der gefundene abnorm hohe Platingehalt nur auf eine tiefergreifende Zersetzung dieses Platinsalzes zurückführen.

Aus diesen Resultaten ergibt sich, daß die Endprodukte der Methylierung des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes je nach der angewendeten Methode verschiedene Eigenschaften besitzen. Die bei den verschiedenen Salzen beobachtete wesentliche Differenz des Schmelzpunktes und der in beiden Fällen gleichhohe Chlorgehalt der salzsauren Salze deuten auf eine Isomerie der Reaktionsprodukte hin. Zur weiteren Charakterisierung der auf verschiedenem Wege gewonnenen Verbindungen wurden neue Mengen des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes unter Wahrung der in beiden Fällen beobachteten Versuchsbedingungen mit Jodmethyl zusammengebracht. Die hierbei isolierten Reaktionsprodukte zeigten dieselben Eigenschaften wie die bei den früheren Versuchen erzielten entsprechenden Salze.

Das durch achttägiges Stehenlassen einer Mischung von Jodmethyl und freier Base gewonnene Jodid kristallisierte in würfelähnlichen Gebilden vom F.-P. 183°. Eine Jodbestimmung charakterisierte diese Verbindung als quaternäres Jodid des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes:

0,1390 g lieferten 0,0731 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{25}NO_2CH_3J$	Gefunden
28,77 % J.	28,43 % J.

Auch in diesem Fall resultierten aus dem vom Jodsilber getrennten und mit Salzsäure bei sehr mäßiger Temperatur eingedampfte Filtrat nur ölige Ausscheidungen, die sich nicht in kristallinische Form überführen ließen.

Das aus dem Jodid durch Umsetzen mit Chlorsilber dargestellte Chlorid zeigte ebenso wie bei dem ersten Versuch den F.-P. 203°.

Bei der zum Vergleich im Einschmelzrohr bei 100° durchgeführten Methylierung der freien Base mit Jodmethyl resultierte ebenso wie bei dem ersten Versuch das Jodid des Reaktionsproduktes in Gestalt flacher reinweißer Nadeln vom F.-P. 165—167°. Eine Jodbestimmung dieses Salzes ergab:

0,1665 g lieferten 0,0855 g Jodsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{25}NO_2 \cdot CH_3J$	
28,77 % J	28,73 % J.

Auch diese Analyse weist darauf hin, daß diese fragliche Verbindung das quaternäre Jodid des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes sein muß.

Aus dem Filtrat vom Jodsilber wurde nach Entfernung des überschüssigen Silbernitrats durch Salzsäure und Eingengen der abermals filtrierten Flüssigkeit das Chlorid in Gestalt weißer Nadeln von F.-P. 164° gewonnen.

Die wässerige Lösung dieses Salzes lieferte beim Zusammenbringen mit Platinchloridlösung orangefarbene undurchsichtige Nadeln, die bei 188° unter Zersetzung schmolzen. Eine Platinbestimmung dieses Salzes ergab einen mit dem für methyliertes Ephedrin-Phenylpropylenoxyd berechneten Wert übereinstimmenden Prozentgehalt an Platin:

0,0737 g enthielten 0,0144 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_{19}H_{25}NO_2CH_3Cl)_2 - PtCl_4$	
18,83 % Pt	18,86 % Pt.

Die Resultate dieser zweimal durchgeführten Versuche zeigen, daß hier in der Tat eine Bildung isomerer Verbindungen stattgefunden haben muß. Eine Isomerie der Methylierungsprodukte könnte z. B. durch die Umlagerung des in dem Ephedrin-Phenylpropylenoxyd enthaltenen Ephedrins zu dem damit isomeren Pseudoephedrin hervorgerufen sein. Die Untersuchungen hierüber konnten jedoch wegen Mangels an Material nicht durchgeführt werden.

Zum Vergleich der auf verschiedenem Wege gewonnenen Reaktionsprodukte sind die für die betr. Salze beobachteten Daten in nachstehender Tabelle zusammengestellt:

	bei gewöhnl. Temp.	b. 100° methyliert
Jodid $C_{19}H_{25}NO_2CH_3J$	schwerlösl. gelbliche Nadeln F.-P. 183°.	schwerlösl. gelbliche Nadeln F.-P. 164°.
Chlorid $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot CH_3Cl$	weiße flache Nadeln F.-P. 203°.	durchsichtige Nadeln F.-P. 165—167°.
Platinsalz $(C_{19}H_{25}NO_2CH_3Cl)_2PtCl_4$	—	orangef. seidenartige Nadeln F.-P. 185°.

Zum Nachweis der Anzahl der Hydroxylgruppen in der fraglichen Base wurde ein Gramm des salzsauren Salzes des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes der Benzoylierung nach Schotten-Baumann unterwörfen. Bei dem Ausschütteln der alkalischen Reaktionsflüssigkeit blieb nach dem Verdunsten des Aethers eine ölige Masse zurück, aus der sich auch bei mehrtägigem Stehen keine Kristalle abschieden. Bei dem Wiederaufnehmen des Verdunstungsrückstandes mit Aether blieb jedoch eine allerdings nur kleine Menge eines weißen Pulvers vom F.-P. 155° ungelöst. Aus Methylalkohol schied sich die Substanz ölig ab. Auch ein Versuch, das Reaktionsprodukt aus Ligroin zur Kristallisation zu bringen, schlug fehl. Darauf wurde die Substanz in größeren Mengen heißen Ligroins gelöst, und die Flüssigkeit im Kolben verschlossen zum Erkalten beiseite gestellt. Nach einiger Zeit setzte sich ein Teil des Esters am Boden ab, doch wies auch diese Abscheidnng eine zähe Beschaffenheit auf.

Um diese Substanz zu charakterisieren, wurde ihre alkoholische Lösung mit Salzsäure stark angesäuert, in zwei Teile geteilt und mit Gold- bezw. Platinchloridlösung versetzt. Die hierbei entstehende Trübung wurde durch Alkohol zusatz wieder in Lösung gebracht.

Das Goldsalz schied sich zunächst ölig aus. Erst nach wiederholtem Aufnehmen dieser öligen Ausscheidungen durch Alkoholzusatz kristallisierten aus der Lösung bei ganz allmählicher Verdunstung hellgelbe durchsichtige Nadeln am Rand des Gefäßes aus. Sie schmolzen bei 128°, nachdem sie bereits bei 123° wachsartige Konsistenz angenommen hatten, und scheinen, nach diesem Verhalten zu schließen, aus freier Base bestanden zu haben. Da außerdem ihre Menge nur gering und die weiteren Ausscheidungen öliger Natur waren, wurde das Gold durch Schwefelwasserstoff ausgefällt.

Ein entsprechendes Platinsalz schien bessere Resultate zu liefern. Die größte Menge der ersten Kristallisation bestand aus undurchsichtigen rotgelben derben Kristallen vom F.-P. 185°. Gleichzeitig ausgeschiedene weiße punktartige Körnchen sowie dunkelbraune teils spröde, teils plastische Massen wurden durch Auslesen entfernt. Da diese Salze sich aber nicht in eine einheitliche Form überführen ließen, wurde das Platin wieder ausgefällt. Bei der zur Entfernung

des Platins nötigen Wasserbadtemperatur fand jedoch eine vollständige Zersetzung der Substanz statt.

Da bei der obigen Benzoylierung des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes das Reaktionsprodukt keine kristallinische Gestalt angenommen hatte, wurden bei einer erneuten Einwirkung von Benzoylchlorid auf das bei 146° schmelzende Chlorid die ersten Aetherausschüttelungen der alkalischen Reaktionsflüssigkeit für sich gesondert der freiwilligen Verdunstung überlassen; ebenso wurden die weiteren ätherischen Ausschüttelungen getrennt verdunstet. Hierbei zeigte sich, daß nur der aus den ersten Ausschüttelungsflüssigkeiten gewonnene ölige Verdunstungsrückstand nach mehrtägigem Stehen kristallinisch erstarrte, während der aus den weiteren Ausschüttelungen verbleibende Rückstand stets seine zähe Konsistenz behielt.

Der kristallinisch erstarrte Rückstand der ersten Ausschüttelungen wurde zwischen Filtrierpapier von flüssig gebliebenen Bestandteilen abgepreßt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Hierbei resultierte die Benzoylverbindung des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes in Gestalt feiner weißer Nadeln vom F.-P. 141—142°. Um die Zahl der in das Molekül eingetretenen Benzoylgruppen und damit die Zahl der in der freien Base enthaltenen Hydroxylgruppen zu bestimmen, wurde die Verseifungszahl dieser Verbindung bestimmt:

0,1947 g verbrauchten zur Verseifung 1,53 ccm $^n/_2$ KOH
entsprechend 0,04292 g KOH.

Berechnet für	
$C_{19}H_{23}N(C_6H_5 \cdot COO)_2$	$C_{19}H_{24}NO \cdot (C_6H_5 \cdot COO)$
0,04307 g KOH	0,02709 g KOH.

Nach diesem Ergebnis würde das Benzoylierungsprodukt eine Dibenzoylverbindung des Ephedrin-Phenylpropylenoxydes sein. Zur weiteren Charakterisierung wurde eine Elementaranalyse ausgeführt:

0,1390 g lieferten 0,0819 g H_2O und 0,3969 g CO_2.

Berechnet für		Gefunden
$C_{19}H_{23}N(C_6H_5 \cdot COO)_2$	$C_{19}H_{24}NO(C_6H_5 \cdot COO)$	
C = 78,07 %	C = 77,37 %	C = 77,88 %
H_2 = 6,56 %	H_2 = 7,25 %	H_2 = 6,59 %.

Auch diese Bestimmung beweist, daß die fragliche Verbindung aus einem zweifach benzoylierten Ephedrin-Phenylpropylenoxyd bestand.

Diese Versuche dürften wohl die als drittes Spaltungsprodukt des Dimethylephedriniumjodids gewonnene Verbindung in ausreichender Weise als Ephedrin-Phenylpropylenoxyd charakterisieren. Die nachstehende Tabelle gibt eine kurze Uebersicht über die bisher mit dieser Verbindung angestellten Untersuchungen. Durch die Identifizierung dieser Verbindung als Reaktionsprodukt von Phenylpropylenoxyd mit Ephedrin findet auch die bei der Spaltung der quaternären Ephedrinbase bezw. deren Jodids beobachtete geringe Ausbeute an stickstofffreien Spaltungsprodukten eine hinreichende Erklärung.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{25}NO_2$	
C = 76,2 %	= 76,04 %
H_2 = 8,42 %	= 8,51 %
	$[\alpha]_D^{15} = -3,59^0$
	$= -3,63^0$.
$C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$	
N = 4,17 %	= 4,12 %
Cl = 10,56 %	= 10,125 %
	= 10,3 %
$C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HAuCl_4$	= 10,2 %
Au = 30,85 %	= 30,44 %
$(C_{19}H_{25}NO_2)_2H_2PtCl_6$	= 30,72 %
Pt = 19,35 %	= 19,72 %
	= 19,4 %
	$[\alpha]_D^{15} = +14,39^0$
	$= +14,74^0$
	$= +14,93^0$
$C_{19}H_{25}NO_2CH_3J$	
J = 28,77 %	= 28,43 %
$C_{19}H_{25} \cdot NO_2 \cdot CH_3Cl$	= 28,73 %
Cl = 10,14 %	= 10,18 %
	= 9,99 %
$[C_{19}H_{25}NO_2CH_3Cl]_2PtCl_4$	
Pt = 18,83 %	= 18,86 %
$C_{19}H_{23}N(C_6H_5COO)_2$	
C = 78,07 %	= 77,88 %
H_2 = 6,56 %	= 6,59 %

Versuche eines synthetischen Aufbaues.

Nach den von verschiedenen Autoren (s. Einleitung dieser Arbeit) angestellten Untersuchungen zerfällt das Ephedrin bei der Spaltung in Methylamin und ein öliges stickstofffreies Liquidum, das aus einem Keton und einem Alkylenoxyd besteht. (Das Vorkommen des Alkylenoxydes ist u. a. auch bei den im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuchen nachgewiesen worden.) Die Entstehung dieser beiden N-freien Spaltungsprodukte erklärt Herr Geheimrat E. Schmidt[1]) damit, daß „bei der Spaltung des Ephedrins zunächst ein ungesättigter einatomiger Alkohol gebildet wird, der jedoch infolge der ungünstigen Konfiguration der OH-Gruppe sofort eine molekulare Umlagerung zu einem Keton und . . . . . auch zu einem Alkylenoxyd erfährt. Das weitere in dem Spaltungsprodukt enthaltene Glykol dürfte wohl erst bei der Wasserdampfdestillation durch Wasseraufnahme aus dem Alkylenoxyd entstanden sein".

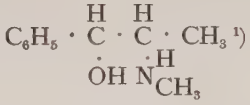
Dieser Spaltung gemäß mußte es auch möglich sein, durch Zusammenlagerung der den Spaltungsprodukten entsprechenden, auf anderem Wege gewonnenen Stoffe eine mit dem Ephedrin identische oder wenigstens damit isomere Base synthetisch darzustellen.

In Anlehnung an die Untersuchungen Bümmings[2]) wurde für diese Versuche das im Handel befindliche Phenyläthylketon (Propiophenon) als Ausgangsmaterial gewählt.

Bei der Einwirkung von Methylamin auf das α-Bromsubstitutionsprodukt dieses Ketons war unter Austritt von Bromwasserstoff die Bildung einer Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3CH_3$ zu erwarten. An

1) Archiv der Pharmazie 1911 (249) 226.
2) Inauguraldissertation Marburg 1909.

dieses Substitutionsprodukt brauchten dann nur noch zwei Wasserstoffatome angelagert zu werden, um zu einer Base zu gelangen, welche der für Ephedrin aufgestellten Formel



entsprechen würde.

In analoger Weise wurden Versuche angestellt, bei denen das dem Propiophenon isomere Benzylmethylketon als Ausgangsmaterial diente.

Zu gleicher Zeit wurde auf dem von Calliess (l. c.) eingeschlagenen Weg die Darstellung einer ebenfalls der obigen Formel entsprechenden Verbindung durch Ueberführung des Propiophenons in das α-Amidoketon ($C_6H_5 \cdot CO\ CHNH_2 \cdot CH_3$), Reduktion dieser Ketonbase zu dem entsprechenden Karbinol ($C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNH_2CH_3$) und Methylierung des so gewonnenen Produktes versucht.

Auch hierzu wurden Parallelversuche mit Benzylmethylketon angestellt, wenn auch dieses Keton für die Darstellung der gewünschten Verbindung nicht direkt in Betracht kommt.

Zur Darstellung des für den oben skizzierten ersten Versuch einer Synthese nötigen Brompropiophenons wurde nach dem von Chr. Schmidt[2]) angegebenen und auch von Calliess (l. c.) angewendeten Verfahren zu je 10 g in Eisessig gelösten Propiophenons je 1 Molekül = 11,9 g Brom unter guter Kühlung zugesetzt. Zum Schutz gegen die Dämpfe des Reaktionsproduktes, welche die Schleimhäute stark angreifen, wurde diese Operation an einem gut ventilierten Ort vorgenommen. Nach ca. 20 Minuten war an der anfangs tiefrot gefärbten, öfters umgeschüttelten Flüssigkeit äußerlich noch keine Veränderung zu erkennen, doch war eine sich steigernde Wärmeentwicklung des Reaktionsgemisches wahrnehmbar, bei deren weiterer Zunahme plötzlich die rote Färbung unter gleichzeitiger Entwicklung von

---

1) Ladenburg und Oelschlägel, Ber. 1889 (22) 1823; Emde, Archiv d. Pharm. 1907, 662; Gadamer, ibid. 1908, 566; Forneau, Journal de Pharm. et de Chim. 1904 XX. 481; Bümming, Inauguraldissertation Marburg 1909.

2) Berichte 1889 (22) 3250.

Bromwasserstoffdämpfen verschwand. Sofort nach Eintritt der Reaktion wurde das so gebildete Brompropiophenon in viel eiskaltes Wasser gegossen, worin es zu Boden sank. Nach dem Absetzen wurde das Reaktionsprodukt im Scheidetrichter von dem Waschwasser getrennt und zur Entfernung des Säuregehaltes mit verdünnter Natriumkarbonatlösung geschüttelt. Abgesehen von kleinen, durch das Anhaften der ölartigen Tropfen an den Wandungen des Gefäßes bedingten Verlusten war die Ausbeute quantitativ.

Einwirkung von Methylamin auf α-Brompropiophenon bei gewöhnlicher Temperatur.

Um durch Einführung der Gruppe $-NHCH_3$ von dem bromierten Keton zu der gewünschten Verbindung der Zusammensetzung

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3$$

zu gelangen, wurden 5 g des nach obigem Verfahren hergestellten α-Brompropiophenons in einer Glasstöpselflasche mit dem gleichen Gewicht absoluten Alkohols verdünnt, und diese Lösung mit 33 %-iger absolut-alkoholischer Methylaminlösung im Ueberschuß versetzt. Das anfangs hellgelbe Gemisch nahm sehr bald unter mäßiger Erwärmung eine intensiv gelbrote Färbung an. Zur Vollendung der Reaktion wurde es 14 Tage bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen. Eine Abscheidung von Kristallen war bis zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgt.

Nach dieser Zeit wurde eine Probe des Reaktionsgemisches ohne Erwärmung zur Verdunstung gebracht, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, und diese Lösung von den ungelöst gebliebenen braunen Flocken durch Filtration getrennt. Das alsdann mit Natriumkarbonat alkalisch gemachte Filtrat wurde mit Chloroform im Scheidetrichter ausgeschüttelt, wobei alle färbenden Bestandteile in dieses Lösungsmittel übergingen. Der von der wässerigen Flüssigkeit getrennte Chloroformauszug hinterließ nach dem Verdunsten einen braungefärbten Rückstand, der mit verdünnter Salzsäure aufgenommen und je zur Hälfte mit Gold- bezw. Platinchloridlösung versetzt wurde. Beide Doppelsalze waren jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen.

Hierauf wurde das gesamte übrige Reaktionsgemisch zur Verdunstung gebracht, der hierbei verbleibende braune Rückstand mit heißem salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, und die so erzielte Lösung von den ungelöst gebliebenen harzartigen Massen abfiltriert. An Aether gab die salzsäurehaltige, tief blutrot gefärbte Lösung nichts ab. Sie wurde bei sehr mäßiger Temperatur etwas eingeengt und alsdann im Exsikkator weiter zur Verdunstung gebracht. Hierbei blieb eine teerartige Masse zurück, die sich in heißem Wasser nur teilweise löste. Der ungelöst gebliebene braune Rückstand wurde durch Filtration entfernt, und nunmehr die immer noch intensiv rot gefärbte Flüssigkeit mit frisch gefälltem Chlorsilber umgesetzt.

Da die so gewonnene Chloridlösung ebenfalls eine starke Rotfärbung aufwies, wurde sie durch Zusatz von Quecksilberchloridlösung entfärbt. Die hierbei ausfallenden, auch bei dem Erwärmen nicht wieder in Lösung gehenden braunen Massen wurden abfiltriert, aus dem Filtrat das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff ausgefällt und die vom Schwefelquecksilber getrennte, nunmehr hellgelb gefärbte Chloridlösung auf ein kleines Volumen eingedampft.

Um aus diesen Laugen, die keine Neigung zur Kristallisation zeigten, das gewünschte Reaktionsprodukt isolieren zu können, wurde durch Zusatz von Goldchloridlösung ein Goldsalz dargestellt. Dieses erwies sich auch in verdünntem Alkohol als relativ schwerlöslich und bestand nach wiederholtem Umkristallisieren — zunächst aus heißem Alkohol, alsdann aus viel heißem Wasser — aus kleinen Blättchen und Nadeln vom F.-P. 168,5—169°.

I. 0,1310 g enthielten 0,0486 g Gold.
Gefunden 37,1 % Au.

II. 0,2433 g enthielten 0,0902 g Gold.
Gefunden 37,07 % Au.

Eine weitere Kristallisation enthielt bedeutend weniger Gold.

III. 0,1940 g lieferten 0,0708 g Gold.
Gefunden 36,5 % Au.

Diese Werte stimmen mit der für das erwartete Reaktionsprodukt berechneten Goldmenge durchaus nicht überein, da-

gegen kommen sie dem für die quaternäre Verbindung berechneten Goldgehalt nahe:

Berechnet für
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH(NHCH_3)CH_3HAuCl_4$
39,18 % Au,

für $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$
37,11 % Au.

Die bei diesen Bestimmungen resultierenden Filtrate vom Schwefelwasserstoffniederschlag wurden auf ein kleines Volum eingedunstet und alsdann mit Platinchloridlösung versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen gelbroten Blättchen waren in heißem Wasser leicht, in kaltem Wasser sehr schwer löslich und zerfielen bei dem Aufbewahren über Schwefelsäure zu einem gelbroten Pulver vom F.-P. 186—186,5°.

0,2524 g lieferten 0,0610 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3]_2PtCl_4$	
24,62 % Pt	24,17 % Pt.

Dieser zu niedrig gefundene Platingehalt deutet darauf hin, daß das vorliegende Salz zum größten Teil aus der quaternären Amidoverbindung bestand, aber geringe Beimengungen einer anderen Substanz enthielt.

Aus den Mutterlaugen dieser Verbindung schied sich ein leichter lösliches Salz aus, das nach öfterem Umkristallisieren in kleinen rotgelben Säulen vom F.-P. 188° anschoß. Es bestand seinem Platingehalt nach aus dem Doppelsalz der quaternären Base.

0,2147 g lieferten 0,0528 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3]_2PtCl_6$	
24,62 % Pt	24,6 % Pt.

Aus den letzten Mutterlaugen des Platinsalzes resultierten wenige feine Nadeln, die den F.-P. 71—72° zeigten, jedoch genügte die geringe Menge dieser Substanz nicht zur Ausführung von Analysen, die zur Erkennung dieser Verbindung führten.

Das bei der letzten obigen Platinbestimmung gewonnene Filtrat, das sonach das Chlorid der quartären Base des Amidopropiophenons enthalten mußte, wurde nunmehr eingedunstet und durch Zusatz von Goldchloridlösung von neuem in ein Goldsalz übergeführt. Dieses war in heißem Wasser nur sehr schwer löslich und schied sich bei dem Erkalten der Lösung vollständig in Gestalt feiner Nadeln und Schuppen vom F.-P. 169° aus.

Der Schmelzpunkt des Goldsalzes der quaternären Base liegt jedoch nach Calliess bei 152—153°. Auch stimmte der Goldgehalt des entstandenen Doppelsalzes nicht mit den erwarteten Werten überein.

0,2134 g lieferten 0,0777 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$	
37,11 % Au	36,4 % Au.

Da sich aus den Mutterlaugen des zunächst analysierten Goldsalzes bei weiterer Verdunstung nur ölige Massen ausschieden, wurde das Gold hieraus durch Schwefelwasserstoff entfernt, und das vom Schwefelgold getrennte Filtrat durch Zusatz von Platinchloridchlorwasserstoffsäure in ein Platinsalz übergeführt. Dieses kristallisierte in Gestalt warzenartiger derbiger Kristallmassen vom F.-P. 210°. Der hohe Platingehalt dieses Salzes ließ die Verbindung als Methylaminplatinchlorid erkennen.

0,2560 g lieferten 0,1056 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(NH_2CH_3)_2H_2PtCl_6$	
41,2 % Pt	41,25 % Pt.

Nach den Ergebnissen obiger Analysen war also die Bildung der erwarteten Base der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3$ nicht erfolgt. Die gefundenen Werte stimmten vielmehr mit denen der quaternären Verbindung $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3$ überein, doch zeigen die Salze des Reaktionsproduktes in ihren Schmelzpunkten wesentliche Abweichungen von der durch Methylierung des Amidopropiophenons (vgl. Calliess l. c.) gewonnenen quaternären Verbindung:

	Quaternäre Verbindung	Reaktionsprodukt
Goldsalze:	glänzende kleine Blättchen in Wasser schwerlösl. F.-P. 152—153° Au = 37,11 %	kleine Blättchen u. Nadeln ebenso F.-P. 168,5—169° I. Au = 37,1 % III. = 36,5 %.
Platinsalze:	kleine rotgelbe Nadeln in Wasser schwerlösl. b. 212° Schwärzung F.-P. 215° Pt = 24,62 %	kleine rotgelbe Blättchen ebenso F.-P. 186—186,5° Pt = 24,17 % und kleine rotgelbe Säulen F.-P. 188° Pt = 24,6 %.

Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon bei 0°.

War obiger Versuch zur Erlangung eines einfach methylierten Reaktionsproduktes mißglückt, so konnte es doch gelingen, unter Aenderung der Versuchsbedingungen oder auf anderem Wege zu dem gewünschten Resultat zu kommen. Zu diesem Zweck wurde nach dem von Emde und Runne[1]) zur Methylierung des Bromphenylacetons angewendeten Verfahren ein erneuter Versuch ausgeführt.

Nach den Angaben dieser Autoren soll eine benzolische Lösung des betreffenden Halogenketons unter starker Kühlung mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von Methylamin in Benzol zusammengebracht, die Lösung sofort vom ausgeschiedenen Methylaminbromhydrat abgesaugt und dann mit kalter Salzsäure ausgeschüttelt werden. Aus dieser salzsauren Lösung soll dann das Methylierungsprodukt in Gestalt seines Chlorids bei dem Verdunsten zurückbleiben.

In Anlehnung an diese Versuchsbedingungen wurden 5,8 g Brompropiophenon mit 12 g Benzol gemischt und in einer Kältemischung abgekühlt, bis ein Teil des Benzols zu erstarren begann. Darauf wurde aus einem Scheidetrichter

1) Archiv der Pharmazie 1911 (249) 368.

allmählich ebenfalls stark gekühlte benzolische Methylamin lösung von 5,77 % Gehalt zugetropft, bis sich das auskristallisierte Benzol wieder gelöst hatte. Zu der darauf von neuem gekühlten Mischung wurde alsdann, nachdem sich wieder ein Teil des Benzols in fester Form ausgeschieden hatte, weiter Methylaminlösung zugetropft, bis das ausgeschiedene Benzol abermals flüssig geworden war. Mit abwechselnder Abkühlung und darauffolgendem Zusatz von Methylaminlösung wurde noch solange fortgefahren, bis im Ganzen 29,3 g der 5,77%igen Lösung — entsprechend 2 Molekülen NH_2CH_3 auf 1 Molekül Brompropiophenon — eingetragen waren. Die Mischung hatte hierbei eine gelbe Färbung angenommen. Nach kurzem Kühlen wurde sie abgesaugt, das ausgeschiedene Methylaminbromhydrat mit wenig kaltem Benzol nachgewaschen und die von neuem gekühlte Lösung mit eiskalter Salzsäure viermal ausgeschüttelt. Diese salzsaure Flüssigkeit, die das Reaktionsprodukt enthalten mußte, wurde darauf auf dem Wasserbad eingedampft, wobei sie bald eine gelbe, später bräunlich werdende Färbung annahm. Der Verdampfungsrückstand zeigte Sirupkonsistenz und erstarrte bei dem Erkalten zu einer kristallinischen Masse, die im Exsikkator getrocknet wurde.

Eine Behandlung des Rückstandes mit Aceton brachte die geringen färbenden Bestandteile in Lösung.

Da der so gereinigte Rückstand noch bromhaltig war, wurde er in Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Chlorsilber schwach erwärmt. Das Filtrat wurde darauf mit Goldchloridlösung versetzt. Ein entsprechendes Goldsalz war jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen, schied sich vielmehr selbst nach wiederholtem Zusatz von Alkohol stets ölig ab.

Daher wurde das Gold aus diesem Salz durch Schwefelwasserstoff ausgefällt, und aus dem eingedampften Filtrat durch Zusatz von Platinchloridlösung ein Platinsalz dargestellt. Zunächst schieden sich aus der Lösung rotgelbe Schuppen vom F.-P. 218—224° ab, die sich nach dem Aeusseren, Schmelzpunkt und Platingehalt als Methylaminplatinchlorid erwiesen.

0,6533 g lieferten 0,2698 g Platin.

Berechnet für $(NH_2CH_3)_2H_2PtCl_6$	Gefunden
41,3 % Pt	41,3 % Pt.

Erst aus den letzten Mutterlaugen schieden sich rote Warzen ab, die den F.-P. 186° zeigten, daneben kristallisierten aber weitere Schuppen des Methylaminplatinchlorids.

Um aus diesem Gemisch das reine Salz darzustellen, wurde das Platin aus der gesamten Ausbeute wieder ausgefällt, das vom Schwefelwasserstoffniederschlag getrennte Filtrat eingedunstet und die so erhaltene konzentrierte Lösung mit gesättigter Natriumkarbonatlösung versetzt, um so auf dem Weg über die freie Base das Methylamin auszuschalten. Die bei dem Ausschütteln mit einer Chloroform-Aethermischung erzielten Lösungen wurden verdunstet und hinterließen einen dick-öligen, grünlich gefärbten Rückstand, der schließlich durch Zusatz von verdünnter Salzsäure in das Chlorid übergeführt wurde. Aus der mit Platinchloridlösung versetzten Flüssigkeit resultierten jedoch nur sehr geringe Mengen eines Platinsalzes in Gestalt kleiner rotgelber Flitterchen.

Bei einem in derselben Weise mit 20 g Brompropiophenon durchgeführten Versuch schied sich das Goldsalz ebenfalls ölig aus. Nach dem Ausfällen des Goldes wurde darauf mit Hilfe des Umweges über die freie Base ein Platinsalz — aber auch in diesem Fall nur in sehr geringer Menge — gewonnen.

Da bei der Darstellung der freien Base diese sehr bald verharzte, und so nur eine durchaus unbefriedigende Ausbeute an dem erwarteten Produkt zu erzielen war, so wurde eine anderweitige Reinigung des salzsauren Salzes durch Umkristallisieren versucht.

Zu diesem Zweck wurde der vollkommen trockene Verdampfungsrückstand der salzsauren Ausschüttelungsflüssigkeit in wenig absolutem Alkohol heiß gelöst und diese Lösung mit Aceton überschichtet. Es schieden sich hierbei hygroskopische Blättchen ab, die sich bei dem Sammeln zu einer weißen blätterigen Masse zusammenlegten. Sie erwiesen sich nach ihrem Schmelzpunkt (226°) als salzsaures Methylamin.

Die so von Methylamin befreite Salzlösung lieferte auch bei dem Ueberschichten mit Aether keine Kristalle. Ein Teil der Lösung wurde daher mit Platinchloridlösung versetzt, ein anderer Teil mit Goldchloridlösung.

Das Goldsalz schied sich auch bei diesem Versuch ölig aus. Daher wurde das Gold durch Schwefelwasserstoff ent-

fernt und auch diese Lösung in ein entsprechendes Platinsalz übergeführt.

Letzteres resultierte zum Teil in Form dunkelroter Warzen vom F.-P. 138—140°, zum Teil auch in lamellenartigen undurchsichtigen Gebilden, deren Schmelzpunkt wesentlich höher — bei 197° — lag.

Bei dem Umkristallisieren der Warzen aus Wasser wurden breite gelbrote Nadeln vom F.-P. 144° gewonnen.

0,1217 g lieferten 0,0302 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNH \cdot CH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	24,82 % Pt.

Da der Platingehalt dieser Verbindung zu niedrig gefunden war, wurde das Filtrat vom Schwefelwasserstoffniederschlag von neuem mit Platinchloridlösung versetzt und zusammen mit den folgenden Ausscheidungen zur Kristallisation gebracht. Hierbei resultierten kleine rotgelbe Nadeln vom F.-P. 152°.

0,1796 g lieferten 0,0474 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	26,39 % Pt.

Aus den Mutterlaugen schieden sich ferner größere Warzen ab, die bei 200° unter Aufschäumen schmolzen. Sie waren stark durch Methylamin-Platinchlorid verunreinigt, wie sich aus ihrem Platingehalt ergab:

0,4995 g lieferten 0,1752 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	35,7 % Pt.

Da einerseits die so gewonnene Verbindung als Methylamidopropiophenon gekennzeichnet war, andererseits eine weitere Reinigung kaum gelingen wollte, wurde aus allen Kristallisationen das Platin ausgefällt, und die eingedampften Filtrate mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung behandelt, um so die in dem Reaktionsprodukt von Methylamin und Brompropiophenon enthaltene CO-Gruppe in die CH · OH-Gruppe überzuführen.

Zu diesem Zweck wurde der Trockenrückstand obiger Filtrate in der 25-fachen Menge Wasser gelöst, und in die durch Eiskühlung auf einer Temperatur zwischen 0 und 5° erhaltene Lösung das Doppelte der theoretisch nötigen Menge 5-prozentigen Natriumamalgams zugleich mit der entsprechenden Menge verdünnter Salzsäure in kleinen Portionen eingetragen, und die Flüssigkeit hierbei durch Umrühren in ständiger Bewegung erhalten. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde sodann die salzsaure Lösung von dem verflüssigten Quecksilber abgegossen, mit Aether ausgeschüttelt und — nach der Neutralisation mit Natronlauge — zur Trockne verdampft. Der im Exsikkator völlig ausgetrocknete zerriebene Rückstand wurde darauf zwecks Trennung des Reaktionsproduktes von dem bei der Reduktion in saurer Lösung entstandenen Chlornatrium mit absolutem Alkohol extrahiert. Die alkoholische Lösung lieferte jedoch in der Hauptmenge salzsaures Methylamin, das durch seinen Schmelzpunkt 226° charakterisiert wurde.

Die von diesen Kristallen getrennten Mutterlaugen wurden darauf zur Verdunstung gebracht, der leichtlösliche Rückstand mit Wasser aufgenommen und die filtrierte Lösung mit Platinchloridlösung versetzt. Bei dem Verdunsten im Vakuumexsikkator schieden sich rotgelbe, unscharf zwischen 133 und 160° schmelzende Kristallnadeln ab. Ihre Menge war jedoch so gering, daß sich eine Untersuchung dieser Substanz nicht durchführen ließ.

Diese geringe Ausbeute findet eine Erklärung einerseits durch die geringe Menge des als Ausgangsmaterials dienenden Ketons, andererseits in dem Umstand, daß infolge der begleitenden Nebenreaktionen bei der Reduktion der Aminoketone mit Natriumamalgam in sauerer Lösung nur ein relativ kleiner Prozentsatz des erwarteten Karbinols erhalten werden kann, und daß diese Nebenreaktionen noch in größerem Umfange als bei einfachen Amidoketonen auftreten, wenn Wasserstoffatome der Amidogruppe durch Methylgruppen ersetzt sind.[1])

Da sich in Vorstehendem indessen die Brauchbarkeit dieser Methode einer Methylierung ergeben hatte, wurden von neuem 20 g Brompropiophenon in benzolischer Lösung unter starker Kühlung und unter Wahrung der oben er-

1) Vgl. Emde, Archiv der Pharmazie 1911. 354.

wähnten Vorsichtsmaßregeln mit den entsprechenden Mengen einer benzolischen Methylaminlösung zusammengebracht. Das Reaktionsprodukt wurde (wie bei obigem Versuch) durch Ausschütteln mit kalter Salzsäure und Eindampfen dieser Chloridlösung isoliert. Auch hierbei bestanden die ersten Ausscheidungen aus der absolut-alkoholischen Lösung des Verdampfungsrückstandes aus salzsaurem Methylamin, wie sich aus dem Schmelzpunkt dieser weißen Blättchen (224°) sowie aus ihren hygroskopischen Eigenschaften ergab.

Die von diesen Kristallen getrennten Mutterlaugen wurden darauf verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Chlorsilber umgesetzt, um etwa vorhandene Bromide in Chloride überzuführen. Die vom Halogensilber getrennte Flüssigkeit lieferte nach dem Einengen auf ein kleines Volum mit Platinchloridlösung zusammengebracht rote Warzen, die zunächst ölige Beschaffenheit besaßen, allmählich aber in festen Zustand übergingen. Sie schmolzen bei 187° unter Aufschäumen und waren ihrem Platingehalt nach identisch mit dem Platinsalz des erwarteten Methylaminophenyläthylketons.

0,4464 g lieferten 0,1179 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	26,41 % Pt.

Auch diese Verbindung würde also dem erwarteten Reaktionsprodukt entsprechen, obwohl ihr Schmelzpunkt wesentlich höher liegt als derjenige des bei der ersten Einwirkung von Brompropiophenon auf Methylamin gewonnenen Platinsalzes.

Zur Gewinnung eines entsprechenden Goldsalzes wurde das eingedampfte Filtrat vom Schwefelwasserstoffniederschlag mit Goldchloridlösung versetzt. Das hierbei resultierende Doppelsalz wies ebenso wie die bei dem ersten Versuch erzielte entsprechende Verbindung zunächst ölige Beschaffenheit auf und nahm bei dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol keine kristallinische Struktur an. Erst nach mehrtägigem ruhigen Stehen verwandelten sich die ölig abgeschiedenen Tropfen des Goldsalzes in Büschel, die aus einzelnen wohlausgebildeten Nadeln vom F.-P. 120° zusammengesetzt waren. Daß es sich hierbei in der Tat um ein

Goldsalz des Methylamidopropiophenons handelte, beweist die Analyse dieses Doppelsalzes:

0,3409 g lieferten 0,1337 g Gold.

Berechnet für $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4NHCH_3HAuCl_4$	Gefunden
39,19 % Au	39,22 % Au.

Bei dem Eindampfen des vom Schwefelgold obiger Analyse getrennten Filtrates wurde das salzsaure Salz des Methylamidopropiophenons in Gestalt weißer Massen vom F.-P. 170° erhalten, die sich bei dem Umkristallisieren aus wenig absolutem Alkohol unter Zusatz von Aceton als weiße Warzen vom F.-P. 179° abschieden.

Wenn so die Darstellung einer Verbindung der Formel

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3 \cdot HCl$$

gelungen war, so konnte doch die hierbei erzielte Ausbeute durchaus nicht als befriedigend bezeichnet werden. Der Grund für diesen Materialverlust konnte in dreierlei verschiedenen Umständen liegen: Entweder war ein Teil des Reaktionsproduktes bei dem Auskristallisieren des salzsauren Methylamins mit entfernt worden, oder die zum Ausschütteln benutzte Salzsäure hatte zur Ueberführung des freien Ketons in das Chlorid nicht genügt, oder aber die Temperatur des Reaktionsgemisches war zu niedrig gewesen, sodaß die Einwirkung des Brompropiophenons auf das Methylamin so langsam verlief, daß mit der Ausschüttelung vermittelst Salzsäure schon vor Beendigung der Reaktion begonnen worden war.

Zur Untersuchung, ob bei dem Auskristallisierenlassen des salzsauren Methylamins ein Teil des Reaktionsproduktes verloren gegangen war, wurde das ausgeschiedene salzsaure Methylamin in Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge versetzt und dieses Gemisch, in dem der Alkalizusatz keine Trübung hervorgerufen hatte, wie dies bei dem Vorhandensein von Methylamidopropiophenon hätte erfolgen müssen, mit Aether ausgeschüttelt. War in dem ausgeschiedenen Methylaminhydrochlorid wirklich Methylamidoäthylphenylketon vorhanden, so mußte dieses bei obiger Behandlung in den Aether hineingehen und bei dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückbleiben. Die Aetherlösung hinterließ jedoch durchaus keinen Rückstand.

Die zweite angenommene Möglichkeit eines Verlustes konnte als ausgeschlossen gelten, da zum Ausschütteln des Reaktionsgemisches verdünnte Salzsäure von 12,5 % benutzt worden war und zwar in derartigen Mengen, daß die Säure zur Bindung weitaus größerer Mengen Methylamidopropiophenons und unverändert gebliebenen Methylamins ausreichend gewesen wäre. Zudem hatte die letzte, stark sauer reagierende Ausschüttelungsflüssigkeit des Reaktionsgemisches bei dem Eindampfen auf dem Wasserbad fast keinen Rückstand mehr hinterlassen.

Es blieb sonach nur noch die letzte Möglichkeit übrig, daß durch die zu niedrig gehaltene Temperatur der Reaktionsverlauf zu sehr gehemmt und so bei dem bald darauf erfolgten Ausschütteln der Flüssigkeit mit Salzsäure die kaum begonnene Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon lange vor der Vollendung der Reaktion unterbrochen wurde.

Zur Untersuchung dieses Falles wurde die mit Salzsäure ausgeschüttelte Reaktionsflüssigkeit durch Behandeln mit Wasser möglichst von den noch darin enthaltenen Säuremengen befreit und von neuem mit Methylaminlösung unter Eiskühlung versetzt. Die nach einiger Zeit zum Ausschütteln des Reaktionsgemisches verwendete Salzsäure lieferte nach dem Verjagen der überschüssigen Säure einen Rückstand, der z. T. aus Methylamin bestand, aber auch eine nicht unbeträchtliche Menge des Methylamidopropiophenons enthielt.

Mit derselben Reaktionsflüssigkeit wurde dieser Versuch darauf wiederholt, und zwar wurde die benzolische Lösung mehrere Stunden lang ohne Abkühlung sich selbst überlassen, bevor mit dem Ausschütteln begonnen wurde. Bei dem Eindampfen der salzsauren, wie bei obigem Versuch gewonnenen Lösung wurde auch hier wieder salzsaures Methylamidopropiophenon gewonnen. Ein großer Teil des beim Verdampfen der salzsauren Lösung restierenden Salzes bestand allerdings aus salzsaurem Methylamin.

Dieser Versuch hat gezeigt, daß in der Tat eine starke Verzögerung der Reaktion durch die angewandte Eiskühlung hervorgerufen wird. Die Ausführung des folgenden Versuches unter Anwendung obiger Beobachtung ergab eine wesentlich bessere Ausbeute.

War es unter Anwendung benzolischer Lösungen gelungen, die erwartete Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3$ darzustellen, so lag die Frage

nahe, ob die Bildung des erwarteten Reaktionsproduktes nur in benzolischer Lösung stattfindet, oder ob sich auch unter Anwendung alkoholischer Lösungen (wie dies bei dem ersten Versuch geschehen war) Methylamidoäthylphenylketon darstellen läßt.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden 5,0 g Brompropiophenon in der gleichen Menge absoluten Alkohols gelöst und die durch Eis gekühlte Mischung nach und nach mit der berechneten Menge einer gleichfalls gekühlten 33 %igen absolut-alkoholischen Methylaminlösung in kleinen Portionen versetzt. Die Reaktionsflüssigkeit, aus der sich kein bromwasserstoffsaures Methylamin abgeschieden hatte, wurde ebenso, wie dies bei den obigen Versuchen der Fall war, wiederholt mit Salzsäure versetzt, wobei sich unverändertes Brompropiophenon ausschied. Die von letzterem getrennten und filtrierten salzsauren Lösungen wurden alsdann auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen eingedampft.

Die alkoholische Lösung des bei obiger Behandlung unverändert gebliebenen Brompropiophenons wurde darauf ohne Kühlung von neuem mit Methylaminlösung versetzt, wobei eine gelinde Erwärmung der Flüssigkeit stattfand, die durch Abkühlen gemäßigt wurde. Durch Behandeln des Reaktionsgemisches mit Salzsäure wurde bei dieser zweiten Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon mindestens die gleiche Menge der Ketonbase wie bei der ersten Behandlung gewonnen.

Die vereinigten Rückstände der salzsauren Lösungen lieferten auch in diesem Fall bei dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol zunächst salzsaures und bromwasserstoffsaures Methylamin vom F.-P. 224°.

Der Rückstand der von diesen Kristallen getrennten Mutterlaugen wurde nach dem Verdunsten des Lösungsmittels mit Wasser aufgenommen, filtriert und die wässerige Lösung mit Chlorsilber zur Entfernung der beigemengten Bromide umgesetzt. Das vom Halogensilber getrennte Filtrat wurde alsdann auf ein kleines Volumen eingedampft und in 3 Teile geteilt, von denen einer zur Gewinnung des salzsauren Methylamidopropiophenons der freiwilligen Verdunstung überlassen wurde. Die beiden anderen Teile der Lösung dienten zur Gewinnung der betreffenden Platin- und Goldsalze des Reaktionsproduktes.

Das Platinsalz bildete zunächst durchscheinende rote Warzen vom F.-P. 186°, die sich bei dem Umkristallisieren

aus Wasser in Gestalt roter Nadelbüschel ausschieden und bei 187° unter Zersetzung schmolzen. Daß diese Kristalle aus dem Doppelsalz des Methylamidopropiophenons bestanden, bewies eine mit diesem Material ausgeführte Platinbestimmung:

0,3294 g ergaben 0,0877 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4NHCH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	26,62 % Pt.

Die Identität des bei diesem Versuch unter Anwendung alkoholischer Lösungen gewonnenen Reaktionsproduktes mit der entsprechenden, aus benzolischer Lösung erhaltenen Verbindung zeigt ferner die Gleichheit der Schmelzpunkte der Platinsalze.

Das Filtrat von dieser Bestimmung lieferte nach dem Eindunsten weiße, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche Rosetten und Warzen vom F.-P. 174°, in denen das salzsaure Methylamidoäthylphenylketon vorlag.

Die Uebeinstimmung beider Reaktionsprodukte ergab sich ferner durch Vergleich der entsprechenden Golddoppelsalze. Auch das bei diesem Versuch gewonnene Goldsalz schied sich zunächst ölig aus. Ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuch gingen auch hier die öligen Tropfen des Goldsalzes erst bei längerem Stehen in den festen Aggregatzustand über. Sie bildeten nunmehr Nadelgruppen vom Schmelzpunkt 119—120°. Eine Goldbestimmung ergab folgende Werte:

0,4776 g lieferten 0,1869 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4NHCH_3HAuCl_4$	
39,19 % Au	39,13 % Au.

Aus der zur freiwilligen Verdunstung beiseitegestellten wässerigen Lösung des mit Chlorsilber umgesetzten Reaktionsproduktes schieden sich nach längerem Stehen gelbliche, weiche Warzen ab, die große Mengen von Mutterlaugen in sich aufgesaugt enthielten. Nach dem Abpressen der eingeschlossenen Mutterlaugen wurden die hierdurch völlig flach gewordenen Warzen mit Aceton heiß behandelt, um die färbenden Bestandteile zu entfernen, und der vom Aceton ungelöst gebliebene Rückstand aus absolutem Alkohol unter Acetonzusatz umkristallisiert. Hierbei resultierte das salz-

saure Methylamidopropiophenon in Gestalt schwach gelblicher Warzen, die unscharf zwischen 160 und 170° schmolzen. Eine völlige Reinigung dieser Substanz war infolge der Löslichkeitsverhältnisse durch Umkristallisieren nicht zu erzielen. Das völlig reine Chlorid konnte nur auf dem Umweg über das Gold- bezw. Platinsalz gewonnen werden, wie dies bei dem Eindampfen des von der Platinbestimmung herrührenden Filtrates (s. o.) geschehen war.

Reduktion des Methylamidopropiophenons zu Methylamidoäthylphenylkarbinol.

Um von dem nach obiger Methode gewonnenen Methylamidopropiophenon zu dem entsprechenden Karbinol der Zusammensetzung

$$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3,$$

das mit Ephedrin identisch oder doch wenigstens damit isomer sein mußte, zu gelangen, wurden 4,5 g des salzsaueren Methylamidopropiophenons in ca. 100 ccm Wasser gelöst, diese Lösung durch Einstellen in Eis auf 0° abgekühlt, und — unter Einhaltung einer 5° nicht übersteigenden Temperatur und ständigem Umrühren — in Zwischenräumen von je 10 Minuten je 5 g 5-prozentigen Natriumamalgams und 5 g einer durch Verdünnen von 13,5 g 25-prozentiger Salzsäure mit Wasser auf 40 g hergestellten verdünnten Salzsäure eingetragen, bis das Doppelte der theoretisch berechneten Menge 5-prozentigen Amalgams (40 g) verbraucht war.

Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde die salzsaure Flüssigkeit vom Quecksilber getrennt, mit Aether zur Entfernung des als Nebenprodukt durch Abspaltung der Methylamidogruppe zurückgebildeten Aethylphenylketons ausgeschüttelt und die ausgeschüttelte Lösung nach der Neutralisation mit Natronlauge auf dem Wasserbad eingedampft. Der im Exsikkator völlig getrocknete Rückstand wurde darauf zur Isolierung des Karbinols mit absolutem Alkohol erschöpft. Bei dem Erkalten der auf ein kleines Volum eingeengten absolut-alkoholischen Lösung schied sich das — infolge der bereits mehrfach erwähnten Nebenreaktionen bei der Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung entstandene — salzsaure Methylamin in Gestalt durchsichtiger

Blättchen vom F.-P. 224° aus. Die von diesen Kristallen getrennten Mutterlaugen, die auch auf Zusatz von Aceton kein Methylamin mehr abschieden, wurden je zur Hälfte mit Gold- und Platinchloridlösung versetzt.

Das in Wasser sehr schwerlösliche Goldsalz schied sich bei dem Erkalten aus der wässerigen Lösung ölig aus, doch nahmen diese ersten Ausscheidungen schon nach einigen Tagen — wenigstens an der Oberfläche — allmählich kristallinische Struktur an und besaßen dann den F.-P. 126°, nachdem die Substanz bereits bei 120° durchscheinend geworden war. Eine hiermit ausgeführte Goldbestimmung ergab jedoch einen für Ephedrin oder dessen isomere Verbindungen zu hohen Wert:

0,5432 g enthielten 0,2196 g Gold.

Berechnet für $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNHCH_3CH_3 \cdot HAuCl_4$	Gefunden
39,11 % Au	40,42 % Au.

Dieser Mehrgehalt von 1,3 % Gold kann einerseits durch eine Beimengung von Methylamingoldchlorid, andererseits durch eine Zersetzung des Goldsalzes bei dem zum Uebergang aus dem flüssigen in den festen Aggregatzustand nötigen längeren Stehen bedingt sein.

Ein Versuch, durch Umkristallisieren weiterer öliger Ausscheidungen des Goldsalzes aus verdünntem Alkohol diese Verbindung kristallinisch zu erhalten, schlug fehl. Das Goldsalz schied sich stets wieder ölig ab, ohne kristallinisch zu erstarren. Selbst bei dem Aufbewahren in der Winterkälte behielt das Salz seine ölige Beschaffenheit bei.

Nur aus den von diesen Ausscheidungen getrennten Mutterlaugen waren Kristallnadeln vom F.-P. 146° zu erzielen, doch enthielten diese Salze einen wesentlich zu großen Goldgehalt, der durch die Beimengung von Methylamingoldchlorid hervorgerufen war.

0,1959 g enthielten 0,0952 g Gold.

Berechnet für $C_6H_5 \cdot CH \cdot OH \cdot C_2H_4NHCH_3 \cdot HAuCl_4$	Gefunden
39,11 % Au	48,59 % Au.

Auch das im Verhältnis zu dem Goldsalz wesentlich leichter lösliche Platinsalz schied sich zunächst in öligen Tröpfchen aus. Diese erstarrten aber sehr bald zu dunkel-

roten Warzen vom F.-P. 190°. Jedoch war auch dieses Doppelsalz des Methylamidoäthylphenylkarbinols noch von Methylaminplatinchlorid begleitet, wodurch der Platingehalt dieser Verbindung eine nicht unbeträchtliche Erhöhung erfuhr.

0,4652 g enthielten 0,1288 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,44 % Pt	27,69 % Pt.

Aus den Mutterlaugen obiger Lösungen schieden sich gelbe Krusten ab, die zum Teil aus Warzen zusammengesetzt waren. Sie schmolzen bei 197° unter Zersetzung. Ihrem wesentlich zu hoch gefundenen Platingehalt nach bestanden sie jedoch in der Hauptsache aus Methylaminplatinchlorid und enthielten nur relativ geringe Mengen des Karbinols.

0,2349 g enthielten 0,0856 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNH \cdot CH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,44 % Pt	36,44 % Pt.

Da alle diese Analysenwerte infolge der Methylaminbeimengungen nicht dem für Methylamidoäthylphenylkarbinol berechneten Prozentgehalt entsprachen, wurden zwecks Reinigung der betreffenden Salze die Filtrate der ersten Gold- und Platinbestimmung, deren Resultate am wenigsten von den theoretisch ermittelten Werten abwichen, eingedampft, der hierbei verbleibende Rückstand mit wenigen Tropfen absoluten Alkohols aufgenommen und diese Lösung mit Aceton versetzt. Hierbei schieden sich Flocken von salzsaurem Methylamin in nur sehr geringer Menge ab. Aus den hiervon getrennten Lösungen wurde durch Eindampfen und Aufnehmen des Rückstandes mit Wasser unter Zusatz von Platinchloridlösung ein Platinsalz hergestellt, das zunächst aus beiderseits zugespitzten roten Kristallen bestand, welche den F.-P. 191° besaßen. Der zweiten, im Wesentlichen die gleiche Kristallform aufweisenden Kristallisation waren jedoch gelbe Nadeln vom F.-P. 146° beigemengt, die durch sorgfältiges Auslesen isoliert wurden. Ihre Menge (0,03 g) gestattete jedoch nicht, den Platingehalt dieser Verbindung zu bestimmen und so ihre Zusammensetzung zu kennzeichnen, doch dürften diese Nadeln wohl mit den, gelegentlich der ersten Reduktion gewonnenen geringen Mengen eines zwischen 132 und 160° schmelzenden Platinsalzes identisch sein.

Eine Analyse des obigen zuerst gewonnenen Platinsalzes vom F.-P. 191° bewies, daß dieses Doppelsalz aus reinem salzsauren Methylamidoäthylphenylkarbinol bestand:

0,2679 g des bei 100° getrockneten Salzes enthielten 0,0708 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CH \cdot OH \cdot CHNH \cdot CH_3 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,44 % Pt	26,43 %.

Aus dem eingedampften Filtrat dieser Bestimmung wurde das salzsaure Salz des Methylamidoäthylphenylkarbinols durch Uebergießen des im Vakuumexsikkator erhaltenen Trockenrückstandes mit Aceton in Gestalt weißer Warzen isoliert, die bei 180—181° schmolzen.

Dieses Chlorid ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich, unlöslich dagegen in Aceton und Aether. Ein Versuch, das nur in geringer Menge gewonnene salzsaure Salz durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol in größeren Kristallen zu erhalten, führte nicht zu dem gewünschten Resultat. Dagegen schieden sich bei dem Ueberschichten einer konzentrierten alkoholischen Lösung mit Aether allmählich weiße, flockige Gebilde ab, die sich bei dem Sammeln zu leicht zerreibbaren Krusten obigen Schmelzpunktes zusammenlagerten. Eine mit diesem Material ausgeführte Chlorbestimmung bewies die Identität dieses Salzes mit Phenylmethylaminopropanolhydrochlorid:

0,0308 g verbrauchten bei der Titration 1,54 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3 \cdot HCl$	
17,59 % Cl	17,73 % Cl.

Das eingedampfte Filtrat der oben erwähnten zweiten Platinbestimmung, die einen um 10 % zu hohen Wert geliefert hatte, wurde zunächst ebenfalls durch Acetonzusatz von salzsaurem Methylamin befreit und die hiervon getrennte Flüssigkeit eingedunstet. Aus dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand wurde darauf durch Zusatz von Natriumkarbonatlösung das Phenyl-Methylaminopropanol in Freiheit gesetzt und die freie Base dann durch Ausäthern entfernt. Bei langsamem Verdunstenlassen der ätherischen Lösung resultierte das freie Karbinol in Gestalt weißer filziger Nadeln vom F.-P. 114—115°, die einen schwachen angenehmen Geruch besaßen.

Dagegen zeigte diejenige freie Base, die aus den Mutterlaugen der Gold- und Platinsalze nach der Entfernung der Metalle gewonnen wurde, einen unangenehmen Geruch. Auch bestand diese Base aus einem, selbst bei längerem Aufbewahren dick-ölig bleibenden Liquidum, aus dem sich nur wenige Kristallnadeln ausschieden.

Ein Chlorid konnte aus dieser Verbindung nicht dargestellt werden. Vermutlich handelte es sich hierbei um Nebenprodukte, die gelegentlich der Reduktion des Methylaminoketons zu dem entsprechenden Karbinol entstanden waren.

Die Eigenschaften dieser synthetisch gewonnenen Verbindung zeigen wesentliche Abweichungen von denen des Ephedrins und seiner Salze. Während die freie Ephedrinbase bei 40° schmilzt, liegt der Schmelzpunkt des Phenyl-Methylaminopropanols 75° höher. Auch weist der Geruch beider Verbindungen wesentliche Unterschiede auf. Ebenso differieren die Schmelzpunkte der entsprechenden salzsauren Salze um etwa 30°. Die künstlich dargestellte Verbindung dürfte somit mit dem Ephedrin selbst nur isomer sein, zumal die synthetische Verbindung aus den beiden optischen Komponenten der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ bestehen muß.

Dagegen stimmen die Eigenschaften des salzsauren Salzes und der freien Base dieses synthetischen Methylaminokarbinols mit den über Pseudoephedrin vorliegenden Angaben annähernd überein.

Der Schmelzpunkt des leichtlöslichen salzsauren Pseudoephedrins liegt bei 179—181°, derjenige der synthetisch gewonnenen Verbindung bei 180—181°. Ferner schmilzt das freie Pseudoephedrin bei 116—117° und bildet filzige Nadeln. Der Schmelzpunkt der die gleiche Kristallform zeigenden, auf künstlichem Wege dargestellten Base wurde bei 114 bis 115° gefunden. Auch war der Geruch beider Verbindungen in freiem Zustand sehr ähnlich, wie ein Vergleich des synthetischen Methylaminoäthylphenylkarbinols mit der zu diesem Zweck hergestellten Pseudoephedrinbase lehrte.

Nach diesen übereinstimmenden Eigenschaften könnte man die künstlich hergestellte Verbindung als synthetisches Pseudoephedrin bezeichnen, wenn nicht (abgesehen von dem optischen Verhalten) die Gold- bezw. Platinsalze dieser Basen in ihrem Verhalten wesentliche Unterschiede aufwiesen.

Wie Ladenburg und Ochlschlägel[1]) beobachteten, bleibt das Platinsalz des Pseudoephedrins bei dem Eindampfen der wässerigen Lösung als Oel zurück, das sich mit Wasser zersetzt, während sich das Platinsalz der synthetisch gewonnenen Verbindung zwar auch zunächst ölig abschied, dann aber sehr bald fest wurde und sich mit Wasser durchaus nicht zersetzte.

Auch die Golddoppelsalze beider Basen unterscheiden sich schon im Aeußeren sehr von einander. Das Goldsalz des Pseudoephedrins soll nach den Angaben obiger Autoren bei dem Zusatz von Aurichlorwasserstoffsäure zu einer wässerigen Lösung des Chlorids sofort körnig ausfallen, sehr leicht in Wasser löslich sein und bei langsamer Kristallisation in Gestalt langer verzweigter Nadeln resultieren. Im Gegensatz hierzu stehen die bei obigen Versuchen gemachten Beobachtungen. Das aus synthetischer Base hergestellte Goldsalz fiel stets ölig aus und war in Wasser schwer löslich. Auch ein auf dem Weg über die freie Base gereinigtes Chlorid lieferte kein kristallisiertes Salz.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß die synthetisch gewonnene Verbindung mit dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin nur isomer ist. Wohl aber wäre es möglich, daß den aus der synthetisch gewonnenen Racemform zu isolierenden optischen Komponenten des Methylamidoäthylphenylkarbinols wesentlich andere, dem Verhalten der naturellen Basen entsprechende Eigenschaften zukämen. Ein strikter Beweis für diese Annahme läßt sich indessen erst erbringen, wenn es gelingt, entweder Ephedrin und Pseudoephedrin in ihre Racemform überzuführen, oder die synthetische Base in obigem Sinne zu zerlegen.

Bei Abschluß dieser Arbeit waren meine Untersuchungen bis zu diesem Punkt gediehen. Eine Untersuchung der Frage, ob und inwiefern die synthetisch gewonnene Base mit Pseudoephedrin weitere gemeinsame Eigenschaften besitzt, konnte bisher noch nicht durchgeführt werden, da die Menge des auf obigem Wege gewonnenen Methylaminoäthylphenylkarbinols nur gering war. Jedoch liegt die Vermutung nahe, daß die so erhaltene Verbindung der Formel $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ mit der sowohl von Fourneau[2]) als auch von Bümming

1) Berichte 22. 1823.
2) Journal de Pharmacie et de Chimie 1904, XX. 481—492.

(l. c.) durch Einwirkung von Methylamin auf Phenylpropylenjodhydrin dargestellte Base obiger Zusammensetzung identisch ist. Den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes fand Fourneau bei 178°, Bümming — nach dem Umkristallisieren aus Aceton — bei 190°. Auch Letzterer vermutet in der so gewonnenen Verbindung die inaktive Form des Ephedrins bezw. des Pseudoephedrins. Indes konnte er den beabsichtigten Beweis für diese Annahme nicht erbringen, da auch die bei seinen Versuchen erhaltene Ausbeute an Methylamidoäthylphenylkarbinol nur gering war.

Gleichzeitig mit obigen Versuchen wurde die synthetische Darstellung einer dem Ephedrin entsprechenden oder damit isomeren Verbindung auf dem von Calließ (l. c.) beschrittenen, oben kurz skizzierten Weg über das Amidopropiophenon in Angriff genommen. Auf dieselbe Art wurde auch aus dem Benzylmethylketon eine entsprechende Verbindung dargestellt.

Als Ausgangsmaterial diente im ersteren Fall das Propiophenon, das nach dem von Claisen und Manasse[1]) angegebenen, auch von Calließ benutzten Verfahren in α-Isonitrosopropiophenon übergeführt wurde. Da das für diese Zwecke zur Verfügung stehende Amylnitrit sauere Reaktion zeigte, wurde es mit frisch geglühter Pottasche entsäuert und alsdann durch fraktionierte Destillation gereinigt.

Zur Darstellung des α-Isonitrosopropiophenon wurden — gemäß den Angaben obiger Autoren — je 10 g Propiophenon mit 2 g Amylnitrit und 3—4 ccm rauchender Salzsäure unter Abkühlung versetzt. Das ursprünglich hellgelbe Gemisch nahm auf den Zusatz der Salzsäure hin eine dunkelbraune Färbung an, die sich bei öfterem Umschwenken des Gefäßes unterer weiterer Eiswasserkühlung mehr und mehr aufhellte, bis schließlich die ursprüngliche hellgelbe Farbe zurückkehrte. Darauf wurde in kleinen Portionen der Rest der berechneten Menge des Amylnitrits (im Ganzen 8,8 g) zugesetzt, und zwar wurde mit jedem neuen Zusatz gewartet, bis die braune Färbung völlig verschwunden war. Kurz nach dem letzten Zusatz erstarrte plötzlich die wieder hellgelb gewordene Mischung kristallinisch. Nach 24-stündigem Stehen des Reaktionsproduktes in der Kälte wurde nunmehr die Kristallmasse mit Ligroin versetzt, worin α-Isonitroso-

1) Berichte 1889 (22.) 256.

propiophenon praktisch unlöslich ist, und nach einigen Stunden das gebildete Nitrosophenyläthylketon durch Absaugen von Ligroin, dem entstandenen Amylalkohol und der Salzsäure befreit. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol wurde schließlich das α-Isonitrosopropiophenon gereinigt. Es resultierte so in Gestalt farbloser Nadeln und Blättchen, die den Schmelzpunkt 110° aufwiesen. Denselben F.-P. fanden Claisen und Manasse und ebenso Calließ für diese Verbindung.

Reduktion des α-Isonitrosopropiophenons zu Amidopropiophenon.

Um von dem so gewonnenen α-Isonitrosopropiophenon zu der entsprechenden, als Ausgangsmaterial für die verschiedenen Versuche einer Ephedrinsynthese dienenden Amidoverbindung der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH \cdot NH_2 \cdot CH_3$ zu gelangen, wurden nach dem von Behr-Bregowski[1]) angegebenen Verfahren, dessen sich auch Calließ bediente, je 16,5 g des fein zerriebenen Nitrosoketons allmählich in eine Lösung von 45 g Zinnchlorür in 65 ccm rauchender Salzsäure unter starker Abkühlung eingetragen, und das Gemisch hierbei kräftig durchgeschüttelt. Nach 24-stündigem Stehen der Reaktionsflüssigkeit wurde das so gebildete Zinndoppelsalz des Amidopropiophenons auf doppelten Hartfiltern abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Ein Teil des Nitrosopropiophenons war jedoch nicht in Reaktion mit der Zinnchlorür-Salzsäurelösung getreten und schied sich schon aus der verdünnten, noch heißen Lösung in Gestalt weißer Nadeln aus, die durch Filtration entfernt und von neuem obiger Behandlung mit Zinnchlorür und Salzsäure unterworfen wurden.

Das von diesen Nadeln getrennte Filtrat lieferte bei genügender Konzentration warzenförmige gelbliche Kristalle eines Zinndoppelsalzes des Amidopropiophenons, die den F.-P. 220° besaßen. Denselben Schmelzpunkt fand Calließ für diese Verbindung, während Behr-Bregowski (l. c.) hierfür 223—225° angibt.

Um aus diesem Doppelsalz das Chlorid des Amidoketons zu gewinnen, wurde das Zinn durch Schwefelwasserstoff

1) Berichte 1897 (30.) 1521.

ausgefällt, und die vom abgeschiedenen Sulfid durch Filtration befreite Lösung, die nunmehr das salzsaure Amidopropiophenon enthalten mußte, bei mäßiger Temperatur zur Trockne gebracht. Der hierbei verbleibende Rückstand wurde darauf zur Reingewinnung der Verbindung in wenig heißem absolutem Alkohol gelöst, und das braungefärbte Liquidum tropfenweise mit wasserfreiem Aether versetzt, wobei sich das salzsaure Amidoketon in Gestalt reinweißer dichter Nadeln ausschied. Ueber Aetzkalk getrocknet schmolz diese Verbindung bei 179° entsprechend den von Calließ gemachten Angaben. Behr-Bregowski fand als Schmelzpunkt 180—181°.

Zwecks Bestätigung der Identität der erhaltenen Verbindung mit Amidopropiophenon wurde mit diesem Chlorid eine Chlorbestimmung ausgeführt:

0,3649 g lieferten 0,2830 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNH_2 \cdot CH_3 \cdot HCl$	
19,1 % Cl	19,2 % Cl.

Das aus diesem Salz durch Versetzen mit Natriumkarbonat und Ausschütteln des Gemisches mit Aether gewonnene freie Amidopropiophenon schmolz bei 112—114°.

Dieses nach obigem Verfahren gewonnene Amidopropiophenon diente als Ausgangsmaterial für die nachfolgenden Versuche einer Synthese des Ephedrins bezw. seiner Derivate. Theoretisch waren zwei Wege möglich, auf denen man entweder zum Ephedrin oder zu einer damit isomeren Verbindung bezw. deren Methylierungsprodukten gelangen konnte. Entweder mußte in dem Molekül des Amidopropiophenons 1 Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt werden, und — wenn dieses gelang — das so gewonnene einfach methylierte Amidoketon durch Natriumamalgam in saurer Lösung zu dem entsprechenden Carbinol, welches mit dem Ephedrin mindestens isomer sein mußte, reduziert werden, oder aber man konnte das Amidoäthylphenylketon zuerst in das Carbinol überführen, und dieses dann der Methylierung unterwerfen. Auf letzterem Wege konnte man, wie dies in der Tat auch der Fall war, leicht zu tertiären und quaternären Verbindungen eines mit dem Ephedrin isomeren Grundstoffes gelangen.

Versuch einer Methylierung des Amidopropiophenons vermittelst Diazomethans.

In Anlehnung an das von Gadamer und F. Kuntze[1]) bei der Methylierung des Bulbokapnins angewendete Verfahren der Methylierung mit Diazomethan wurden 4,8 g salzsaures Amidopropiophenon in methylalkoholischer Lösung zunächst zwecks Darstellung der freien Ketonbase mit der berechneten Menge einer titrierten methylalkoholischen Kalilauge versetzt, wobei sich das so gebildete Chlorkalium ausschied. Zu dieser Lösung des freien Amidopropiophenons wurde zunächst die berechnete Menge Nitrosomethylmethan und darauf das weitere berechnete Quantum obiger methylalkoholischer Kalilauge allmählich hinzugegeben.

Nach mehrstündigem Stehen wurde zu einer Probe des rotgelben Reaktionsgemisches Salzsäure im Ueberschuß zugesetzt, wobei die Flüssigkeit unter Gasentwicklung eine intensiv rote Färbung annahm. Darauf wurde der Methylalkohol abgedunstet, der hierbei verbliebene Rückstand mit Wasser aufgenommen und diese Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht, wobei die rotgelbe Färbung zurückkehrte. Der alkalischen Flüssigkeit wurde nunmehr durch Ausschütteln mit Aether das Reaktionsprodukt entzogen, und die so erzielte Aetherlösung verdunstet.

Aus einer heißen alkoholischen Lösung dieses Verdunstungsrückstandes kristallisierten kleine rosettenartig angeordnete Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren zwischen 116 und 117° schmolzen.

Bei der darauffolgenden entsprechenden Behandlung der gesamten Reaktionsflüssigkeit resultierten völlig weiße Rosetten und kleine schwachgelbliche Nadeln desselben Schmelzpunktes, die mit Silbernitrat keine Chlorreaktion ergaben. Eine mit diesem Material ausgeführte Elementaranalyse lieferte folgende Werte:

0,1608 g ergaben 0,4646 g CO_2 und 0,0900 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{10} \cdot CH_3 \cdot NO$	Gefunden
C = 73,6 %	C = 78,73 %
H = 8,0 %	H = 6,25 %.

1) Archiv der Pharmazie 1911 (249) 615.

Aus diesen Resultaten läßt sich jedoch keine Formel für das erzielte Reaktionsprodukt aufstellen.

Die von obigen Kristallen getrennten Mutterlaugen, aus denen sich bei längerem Stehen ölige Tröpfchen abgeschieden hatten, wurden durch Zusatz verdünnter Salzsäure und Erwärmen geklärt. Bei dem Erkalten und weiteren Verdunsten der Lösung schieden sich darauf weiter seidenglänzende, kaum gelblich gefärbte Nadeln aus, die den F.-P. 123° besaßen. Auch diese Kristalle reagierten nicht mit Silbernitrat.

0,1645 g lieferten 0,4758 g CO_2 und 0,0993 g H_2O.

Berechnet für $C_9H_{10}(CH_3)NO$	Gefunden
C = 73,6 %	C = 78,9 %
H = 8,0 %	H = 6,7 %

Diese Daten stimmen mit den bei der obigen ersten Elementaranalyse erzielten Werten überein; jedoch lassen auch sie keinen Schluß auf eine bekannte Verbindung zu. Jedenfalls lehren beide Analysen, daß die Reaktion des Amidopropiophenons mit Diazomethan einen wesentlich anderen Verlauf nimmt, als erwartet wurde. Aus diesem Grunde wurde eine Methylierung des Amidopropiophenons auf anderem Wege angestrebt.

Methylierung des salzsauren Amidopropiophenons mit Dimethylsulfat.

Entsprechend einem weiteren, ebenfalls von Gadamer und F. Kuntze (l. c.) bei der Methylierung des Bulbokapnins angewandten Verfahren, das auch Calließ benutzte, wurde 1,0 g salzsaures Amidopropiophenon in einer Glasstöpselflasche mit 4 g Dimethylsulfat zusammengebracht, und das Gemisch verschlossen einige Zeit sich selbst überlassen. Hierbei trat allmählich Lösung der Substanz ein.

Nach achttägigem Stehen der Mischung wurde eine Probe mit Salzsäure versetzt, bei mäßiger Wärme eingedunstet und zu der einen Hälfte der konzentrierten Lösung Gold-, zur anderen Hälfte Platinchlorid zugefügt. Das Goldsalz schied sich hierbei ölig aus, während das Platinsalz gut kristallisierte.

Zur Entfernung des überschüssigen Dimethylsulfates wurde darauf die gesamte übrige Reaktionsflüssigkeit ab-

wechselnd verdunstet und der Rückstand mit Alkohol wieder aufgenommen. Schließlich wurde das restierende Produkt mit Salzsäure versetzt.

Auf Zusatz von Platinchloridlösung schied sich ein gut ausgebildetes Platinsalz in roten Kristallen aus, die bei 173° eine Schwärzung erfuhren und bei 178° schmolzen. Auch die bei dem Umkristallisieren vereinzelt auftretenden Kristallanhäufungen zeigten denselben Schmelzpunkt. Nach achttägigem Aufbewahren über Schwefelsäure lag der F. P. bei 186°.

0,3330 g lieferten 0,0918 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[(C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNH_2 \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6]$	
27,5 % Pt	27,56 % Pt.

Dem Resultat dieser Platinbestimmung gemäß handelte es sich bei dem vorliegenden Salz um unverändertes salzsaures Amidopropiophenon, wenn auch der Schmelzpunkt 178° (bezw. 186°) dem für diese Verbindung von Calliess angegebenen (200°) nicht entspricht.

Da das Dimethylsulfat sonach auf das Amidopropiophenon in der Kälte nicht eingewirkt hatte, wurde das Verhalten dieser Verbindungen zueinander bei erhöhter Temperatur untersucht Zu diesem Zweck wurde 1 g salzsaures Amidoketon mit 4 g Dimethylsulfat 6 Stunden lang auf dem Wasserbad mit aufgesetztem Steigrohr erhitzt.

Die eine Hälfte des Reaktionsproduktes wurde in ein Platinsalz übergeführt, das bei 215° (entsprechend den von Calliess gemachten Angaben) schmolz. Es bestand aus dem Doppelsalz der quaternären Verbindung des Amidopropiophenons, wie eine mit diesem Material ausgeführte Platinbestimmung lehrte.

0,2068 g enthielten 0,0512 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4 \cdot N(CH_3)_3]_2PtCl_6$	
24,62 % Pt	24,76 % Pt.

Die andere Hälfte des Reaktionsproduktes wurde zwecks Trennung der tertiären von der quaternären Verbindung des Amidoketons mit Natronlauge alkalisch gemacht und zunächst mit Aether, darauf mit Chloroform ausgeschüttelt.

Nach dem Verjagen des Lösungsmittel wurden die hierbei verbleibenden braunen harzartigen Rückstände mit heißer

Salzsäure behandelt, worin sie sich zum Teil in der Wärme auflösten. Bei dem Erkalten der Lösungen schieden sich geringe Mengen feiner kurzer Nadeln vom F.-P. 125° ab, die aus dem Chlorid der tertiären Base des Amidoäthylphenylkarbinols bestanden.

Ein hieraus durch Zusatz von Goldchloridlösung gewonnenes Goldsalz war auch in Alkohol schwerlöslich. Es resultierte bei dem Umkristallisieren aus Wasser sowohl, als auch aus Alkohol in Gestalt hellgelber Flocken, die sich beim Sammeln zu glänzenden Schuppen zusammenlagerten. Der F.-P. dieses Goldsalzes der tertiären Base des Amidopropiophenons wurde nach längerem Aufbewahren über Schwefelsäure bei 150° gefunden.

0,1495 g enthielten 0,0569 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot CHN(CH_3)_2 \cdot CH_3 \cdot HAuCl_4$	
38,1 % Au.	38,06 % Au.

Aus den von obigem Goldsalz getrennten Mutterlaugen konnten keine weiteren Ausscheidungen erzielt werden, vielmehr hatte sich das Goldsalz aus den Lösungsmitteln quantitativ ausgeschieden. Obige 0,1495 g des Goldsalzes bildeten somit die gesamte Ausbeute an tertiärer Verbindung.

Um nun die durch Natronlauge nicht veränderte, in Aether unlösliche quaternäre Verbindung des Amidopropiophenons zu isolieren, wurde die ausgeschüttelte alkalische Reaktionsflüssigkeit mit Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde darauf zerrieben, mit Alkohol von 99 % ausgezogen, und darauf diese Lösungen zur Verdunstung gebracht. Hierbei resultierte das quaternäre Chlorid des Amidopropiophenons in Gestalt leichtlöslicher nadelartiger Gebilde vom F.-P. 188°.

Ein hieraus dargestelltes Goldsalz kristallisierte leicht aus Wasser in Gestalt glänzender schwerlöslicher Blättchen vom F.-P. 153°. Calliess fand für das Goldsalz der quaternären Ketonbase den F.-P. 152—153°). Bei dem Umkristallisieren aus Alkohol resultierten große rotgelbe durchsichtige Kristalle desselben Schmelzpunktes.

0,1310 g lieferten 0,0483 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$	
37,11 % Au	37,1 % Au.

Aus diesen Werten geht hervor, daß sich bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf Amidopropiophenon in der Wärme neben wenig tertiärer Base in der Hauptsache die quaternäre Verbindung des Amidoäthylphenylketons bildet. Ein einfach methyliertes Amidopropiophenon konnte aber nicht auf diesem Wege gewonnen werden. Daher wurde versucht, unter Anwendung eines anderen Methylierungsmittels zu einer Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3$ zu gelangen.

Methylierung des Amidopropiophenons mit Jodmethyl.

Zur Untersuchung des Verhaltens dieser Verbindung gegen Jodmethyl wurde nach dem von Nölting[1]) angegebenen Verfahren der erschöpfenden Methylierung mittels Jodmethyls 1,0 g des salzsauren Amidopropiophenons in Methylalkohol gelöst und mit der zur Abscheidung der freien Verbindung benötigten Menge einer titrierten methylalkoholischen Kalilauge versetzt.

Die so erzielte Lösung des Amidopropiophenons wurde darauf mit 2,5 g Jodmethyl und 2 g Natriumkarbonat sechs Stunden lang auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt.

Nach dem darauffolgenden Abdestillieren des überschüssigen Jodmethyls wurde die zurückbleibende methylalkoholische Lösung, aus der sich schon bei dem Erwärmen auf dem Wasserbad gelbliche Massen abgeschieden hatten, filtriert, und der auf dem Filter zurückgebliebene Rückstand mehrmals mit heißem Methylalkohol behandelt. Bei dem Abkühlen und der weiteren Verdunstung dieser Lösung schieden sich Kristallnadeln vom F.-P. 177° ab, die z. T. durch Jod verunreinigt waren. Aus heißem Wasser umkristallisiert, resultierte schließlich das Jodid der quaternären Base des Amidopropiophenons in Gestalt weißer Nadeln vom F.-P. 177,5°.

Diese sowie die weiteren Kristallisationen wurden darauf mit frisch gefälltem Chlorsilber zwecks Ueberführung in das Chlorid umgesetzt, das aus der vom Jodsilber getrennten Lösung beim Eindampfen als strahlig-kristallinische, in Wasser sehr leichtlösliche Masse vom FP. 196,5° resultierte. Bei dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol wurden nur wenige farblose leichtlösliche Tafeln erzielt. Dagegen gelang die

1) Berichte 1891 (24.) 563.

Abscheidung dieser Verbindung in reiner Form durch Ueberschichten einer konzentrierten absolut-alkoholischen Lösung mit Aether. Hierbei resultierten farblose Nadeln vom F.-P. 196—198°.

0,1973 g verloren beim Trocknen 0,0178 g an Gewicht.
0,1795 g lieferten 0,1151 g Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3 \cdot Cl$	
15,58 % Cl	15,85 % Cl.

Da der Chlorgehalt des untersuchten Salzes den für die quaternäre Verbindung des Amidopropiophenons berechneten Wert überstieg, so lag die Vermutung nahe, daß das Analysenmaterial zum größten Teil wohl aus quaternärer Base bestand, aber kleine Mengen einer niedrigeren Methylierungsstufe des Amidopropiophenons beigemengt enthielt.

Zur Untersuchung dieser Frage wurde das Filtrat von dieser Bestimmung durch Zusatz von Goldchloridlösung in ein Golddoppelsalz übergeführt, das in kleinen blaßgelben Blättchen vom F.-P. 156° auskristallisierte.

0,1737 g ergaben 0,0656 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_2HAuCl_4$	
38,2 % Au	37,76 % Au.
für $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$	
37,11 % Au.	

Auch hier zeigt der für die quaternäre Verbindung zu hoch gefundene Goldgehalt, daß ein Gemisch von tertiärer und quaternärer Verbindung des Amidopropiophenons vorlag.

Ein aus dem vom Schwefelgold getrennten Filtrat hergestelltes Platinsalz bildete schwerlösliche rotgelbe Nadeln, die bei 217—218° unter Aufschäumen schmolzen.

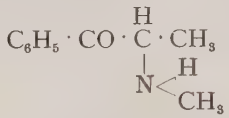
0,2812 g lieferten 0,0713 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$[C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_2]H_2PtCl_6$	
25,53 % Pt.	
$[C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_4N(CH_3)_3]_2PtCl_6$	25,35 % Pt.
24,62 % Pt.	

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß bei dieser Methylierung mit Jodmethyl ein Gemisch der tertiären und quaternären Verbindung des Amidopropiophenons gebildet wird,

und zwar scheint die Hauptmenge des Reaktionsproduktes aus quaternärer Base zu bestehen.

Bei Anwendung aller dieser Methylierungsmethoden war es nicht gelungen, ein einfach methyliertes Amidopropiophenon der Zusammensetzung



zu gewinnen.

Da nun einerseits diese Versuche nicht zu der erwarteten Verbindung geführt hatten, andererseits aber die höheren Methylierungsstufen (die tertiäre und quartäre Base) der Amidoketone durch naszierenden Wasserstoff nicht zu dem entsprechenden Karbinol reduzierbar sind, vielmehr bei der Einwirkung von Natriumamalgam eine Spaltung erleiden, so wurden diese Versuche abgebrochen, und das Amidopropiophenon zunächst in Amidoäthylphenylkarbinol übergeführt, das seinerseits dann der Methylierung unterworfen wurde. Dieser Weg bot wesentlich bessere Aussichten auf Erfolg, da hierbei nicht allein das monomethylierte Amidoäthylphenylkarbinol als Reaktionsprodukt in Betracht kam, sondern auch die höheren Methylierungsstufen dieses Amidokarbinols im Falle einer Uebereinstimmung mit den aus natürlichem Material erhaltenen tertiären und quaternären Ephedrinbasen für die Aufklärung der Konstitution des Ephedrins von hoher Bedeutung waren.

Reduktion des Amidopropiophenons zu dem entsprechenden Karbinol.

Zwecks Ueberführung des Amidopropiophenons in das Amidoäthylphenylkarbinol der Zusammensetzung

$$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHNH_2 \cdot CH_3$$

wurde die von Kohn[1]) angegebene, auch von Emde[2]) und Calließ (l. c.) benutzte Methode der Reduktion mit Hilfe von Natriumamalgam in sauerer Lösung angewendet.

1) Wiener akad. Monatshefte 1907. 330.
2) Archiv der Pharmazie 1909. 136.

Zur Ausführung dieser Reduktion wurden 10,0 g des salzsauren Amidopropiophenons in 266 g Wasser gelöst, und dieser Flüssigkeit allmählich in der öfters beschriebenen Weise 160 g vierprozentigen Natriumamalgams und gleichzeitig ein Gemisch von 40 g Salzsäure von 25 % mit 280 g Wasser zugesetzt, und zwar so, daß jedesmal nach Ablauf einer halben Stunde 5,0 g Amalgam und 10 g der Salzsäuremischung in die durch Eiskühlung auf einer 5° nicht übersteigenden Temperatur gehaltene, stets sauer reagierende Lösung eingetragen wurden.

Nach Beendigung der Reaktion wurde die vom Quecksilber abgegossene filtrierte Reaktionsflüssigkeit bis zur eben noch schwach saueren Reaktion mit Natronlauge versetzt, und die Lösung zunächst auf dem Wasserbad, darauf im Exsikkator eingeengt. Das zur Trockne gebrachte braungefärbte Material wurde nunmehr zwecks Trennung des Karbinols von dem beigemengten Chlornatrium mit absolutem Alkohol ausgezogen, und diese Lösung zur Verdunstung gebracht. Es resultierte so schließlich eine gelbbraune zähe Masse, die einige Kristallflitterchen einschloß, aber keine Neigung zum Erstarren zeigte.

Calliess hat zur Reindarstellung dieser Verbindung das mit Hilfe von Gold-, Platin- und Quecksilbersalzen vorgereinigte Rohprodukt durch Ueberführen in die freie Base kristallinisch erhalten. Eine in dieser Absicht vorgenommene Ausschüttelung der mit Natriumkarbonat alkalisch gemachten wässerigen Lösung mit Chloroform ließ jedoch nach dem Verdunsten des Lösungsmittels ein braunes dick-öliges Liquidum zurück. Nach dreistündigem Erhitzen dieser Base mit Aether am Rückflusskühler blieb ein gelbliches Pulver vom F.-P. 168° ungelöst. Aus dem Rückstand der Aetherlösung waren jedoch keine Kristallabscheidungen zu erzielen. Vermutlich ließen die Verunreinigungen der in diesem Fall nicht vorgereinigten Base ein Auskristallisieren nicht zu. Es blieb nur ein hellgelbes Liquidum zurück, das keine Neigung zum Erstarren zeigte. Erst späterhin (bei der Methylierung dieser Substanz [s. u.]) wurde ein Erstarren der durch Ausschütteln mit Aether gewonnenen freien Base beobachtet, soweit kristallisiertes Chlorid als Ausgangsmaterial gedient hatte.

Bei dem Versuch, aus obiger, ölig gebliebener freier Base durch Zusatz von Salzsäure das Chlorid in kristallinischer Form darzustellen, resultierte nur ein öliges dunkelbraunes

Liquidum, das auch im Vakuum-Exsikkator nicht kristallisierte. Wohl aber war eine Ausscheidung von Kristallen zu erzielen, wenn die konzentrierte, absolut-alkoholische Lösung dieses Salzes mit Aether überschichtet wurde. Durch öfteres Wiederholen dieses Verfahrens wurden so fast 3,0 g verschiedener Kristallisationen des Chlorids gewonnen, deren F.-P. bei 191° lag. Denselben Schmelzpunkt fand Calliess für das Chlorid des Amidoäthylphenylkarbinols.

Diese geringe Ausbeute an Karbinol findet eine Erklärung in dem Umstand, daß die Reduktion der α-Aminoketone zu Aminokarbinolen durch Natriumamalgam in saurer Lösung nie glatt verläuft, sondern daß infolge gleichzeitig verlaufender Nebenreaktionen ein großer Teil des Ausgangsmaterials unter Abspaltung der Aminogruppe zerlegt wird.[1])

Methylierung des Amidoäthylphenylkarbinols.

Zwecks Methylierung des nach obiger Methode gewonnenen Amidoäthylphenylkarbinols wurde sowohl das kristallisierte Salz als auch die nicht kristallisierenden Mutterlaugen getrennt behandelt. Hierzu war es nötig, zunächst das freie Karbinol darzustellen, das durch Ausschütteln der mit Natriumkarbonat alkalisch gemachten Lösungen mit Chloroform gewonnen wurde. Bei der aus dem kristallisierten Chlorid resultierenden freien Base wurde ein Erstarren des Rückstandes (entsprechend den von Calliess gemachten Angaben) beobachtet, während bei der gleichen Behandlung der Mutterlaugen des Karbinolchlorids ebenso wie oben (s. d.) ein dick-öliges Produkt zurückblieb.

Auf je 1 Mol. der so gewonnenen freien Base wurden nunmehr zwecks Methylierung 4,5 Mol. Jodmethyl zugesetzt, und das Gemisch bis zur Lösung der Base geschüttelt. Bald darauf begann die Flüssigkeit unter heftigem Stoßen zu sieden und erstarrte schließlich größtenteils zu einer gelblichen Masse. Das ihr beigemengte, überschüssige wenige Jodmethyl verdunstete bei dem Ausbreiten des Methylierungsproduktes an der Luft.

Zur Trennung der tertiären von der quartären Verbindung des Amidoäthylphenylkarbinols wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser aufgenommen und zwecks Ueberführung

1) Vgl. Emde, Archiv der Pharmazie 1911, 354.

in die freie Base mit frisch gefälltem Silberoxyd umgesetzt. Bei dem darauffolgenden Ausschütteln des Gemisches mit Aether ging nur die tertiäre Base in Lösung.

Die ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit, welche die quaternäre Base enthalten mußte, wurde mit Salzsäure angesäuert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Das so dargestellte quaternäre Chlorid des Amidoäthylphenylkarbinols konnte jedoch wegen der außerordentlich großen Löslichkeit dieses Salzes nur in ganz geringer Menge in Gestalt kleiner Blättchen isoliert werden.

Aus der ätherischen Ausschüttelung verblieb nach dem Verjagen des Lösungsmittels die tertiäre Base als hellgelbes öliges Liquidum zurück, das von neuem mit Jodmethyl behandelt wurde. Auch in diesem Fall fand bald nach erfolgter Lösung der Substanz ein Sieden der Flüssigkeit statt, worauf der ganze Inhalt des Kölbchens kristallinisch erstarrte. Da dieses Methylierungsprodukt ein einheitliches Aussehen zeigte, wurde es aus Alkohol umkristallisiert und resultierte so in Gestalt weißer, in Wasser schwerlöslicher Warzen vom F.-P. 220°. Wie eine mit diesem Material ausgeführte Bestimmung des Jodgehaltes ergab, bestand dieses Salz aus dem Jodid der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols. Wie der Schmelzpunkt zeigt, ist diese Verbindung nicht identisch mit dem aus naturellem Ephedrin dargestellten Jodid der quaternären Verbindung, dessen F.-P. bei 204° liegt.

0,3447 g lieferten 0,2520 g Jodsilber.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CHOH \cdot C_2H_4N(CH_3)_3J$	
39,56 % J	39,51 % J.

Zur Reinigung und Identifizierung weiterer Mengen dieser Verbindung wurden die von obigen Kristallen getrennten Mutterlaugen verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und (wie oben) mit Silberoxyd und Aether behandelt. Die Aetherlösung enthielt nur geringe Mengen der tertiären Base, die abermals methyliert wurde.

Die einzelnen ausgeschüttelten Lösungen der quaternären Base wurden mit Salzsäure eingedampft und zeigten sämtlich dieselbe geringe Kristallisationsfähigkeit.

Ein Teil dieses Chlorids wurde mit Platinchloridlösung versetzt. Hierbei resultierte ein schwerlösliches Platinsalz, dessen erste Ausscheidungen rotgelbe feine Nadeln vom

F.-P. 247° bildeten. Denselben Schmelzpunkt fand Calließ für das Platinsalz der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols.

Aus einem weiteren Teil des Methylierungsproduktes wurde durch Zusatz von Goldchloridlösung ein Goldsalz gewonnen, das sich in Wasser nur schwer löste und bei dem Erkalten der wässerigen Lösung in feinen Nadeln vom F.-P. 172—173° anschoß. Calließ fand als Schmelzpunkt dieses Salzes der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols 171°. Daß es sich hierbei in der Tat um obige Verbindung handelte, bewies eine Bestimmung des Goldgehaltes:

0,4347 g enthielten 0,1602 g Gold.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$	
36,97 % Au	36,85 % Au.

Zur Isolierung des Chlorids, das wegen seiner leichten Löslichkeit nicht direkt aus dem Reaktionsprodukt der Methylierung hatte gewonnen werden können, wurde das von dem Goldsulfid gelegentlich obiger Goldbestimmung getrennte Filtrat nach dem Eindampfen bis auf ein kleines Volum längere Zeit im Vakuumexsikkator getrocknet, ohne daß es gelungen wäre, Kristallabscheidungen zu erzielen. Vielmehr bestand der schließlich verbleibende Rückstand aus einer gelben Masse, die sich infolge ihrer stets etwas teigartigen Eigenschaften nicht zu einem Pulver zerreiben ließ. Ein Versuch, dieses Salz aus seiner konzentrierten absolutalkoholischen Lösung durch Aceton auszufällen, scheiterte vollständig. Bei dem Ueberschichten dieses Liquidums mit Aceton wurde lediglich der Alkohol aus der Lösung aufgenommen, während sich das Chlorid der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols ölig ausschied. Erst nach mehrmonatlichem Stehen der zu einem gelblichen Oel verdunsteten Lösung schieden sich einige kurze Nadeln ab, die sich in der Winterkälte rasch vermehrten und den größten Teil des Rückstandes erstarren ließen. Die geringen öligen Beimengungen gingen bei der Behandlung mit kaltem Aceton in Lösung. Das so gewonnene Chlorid der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols bildete kurze nadelartige Säulen vom F.-P. 204°.

Dieses Chlorid der Zusammensetzung

$$C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CHN(CH_3)_3CH_3Cl$$

ist isomer mit dem Chlorid der quaternären Ephedrinbase. Abgesehen von der optischen Inaktivität der synthetisch gewonnenen Verbindung zeigen sich weitere Unterschiede in Bezug auf die Kristallform und den Schmelzpunkt, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind. Auch weichen die Salze dieser Verbindung wesentlich von denjenigen ab, die Göhring[1]) aus dem bromierten Aethylphenylketon dargestellt hat.

Quaternäre Verbindung	aus Ephedrin	aus Pseudo-Ephedrin	synthetisch v. Göhring dargestellt	aus Amidoäthyl-phenyl karbinol
Jodid	würfelähnliche Rechtecke F.-P. 204° (Emde 199°)	durchsichtige derbe Kristalle F.-P. 205°	—	weiße Warzen F.-P. 220°
Chlorid	Durchsichtige Blättchen und Tafeln F.-P. 230°	—	—	kurze nadelförmige Säulen F.-P. 204°
Golddoppelsalz	Gelbe Blättchen F.-P. 188–190°	Breite Nadeln F.-P. 194–195°	Blättchen und Nadeln	glänzende Blättchen F.-P. 172–173°
Platin-Doppelsalz	Drusenförm. Nadeln F.-P. 247°	kleine rötliche Nadeln F.-P. 204–205°	undurchsichtige Warzen F.-P. 215°. Durchsichtige Prismen F.-P. 218°	rotgelbe feine Nadeln F.-P. 247°

Aus dieser Uebersicht ergibt sich, daß die synthetisch gewonnenen Salze der quaternären Base des Amidoäthylphenylkarbinols trotz mancher Aehnlichkeit weder mit den aus dem Ephedrin noch den aus dem Pseudoephedrin gewonnenen entsprechenden Methylierungsprodukten, noch auch

1) Archiv der Pharmazie 1909, 145.

mit der von Göhring isolierten Verbindung der gleichen Zusammensetzung identisch sind.

Zugleich mit den im Vorigen beschriebenen Arbeiten wurden — wie zu Beginn dieses Abschnittes erwähnt — Parallelversuche angestellt, bei denen das dem Phenyläthylketon isomere Benzylmethylketon als Ausgangsmaterial diente.

Die für den entsprechenden Versuch der Einwirkung von Methylamin auf Brombenzylmethylketon benötigte α-Bromverbindung wurde auf dieselbe Art wie das α-Brompropiophenon gewonnen. Auch in diesem Fall wurden 10 g des Ketons in Eisessig gelöst und diese Lösung mit der entsprechenden Menge (1 Mol.) Brom in Reaktion versetzt. Die Umsetzung erfolgte jedoch hierbei nicht so glatt wie bei der Darstellung des Brompropiophenons. Eine Entfärbung des Reaktionsgemisches wurde nicht beobachtet, vielmehr zeigte die Flüssigkeit auch nach zweistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad eine dunkelbraune Färbung. Das Reaktionsprodukt wies auch nach dem Auswaschen mit Wasser noch stark saure Eigenschaften auf, die darauf schließen lassen, daß die Bildung des α-Brombenzylmethylketons in der Tat erfolgt war. Auch Kolb[1]) erhielt bei diesem Verfahren nur ein braungefärbtes Produkt.

Einwirkung von Methylamin auf Brombenzylmethylketon.

Zur Gewinnung einer Verbindung der Zusammensetzung

$$C_6H_5 . CHNHCH_3 \cdot CO \cdot CH_3$$

wurde nunmehr in derselben Weise, wie dies mit dem Brompropiophenon geschehen war, das so gewonnene α-Brombenzylmethylketon der Behandlung mit Methylamin unterworfen.

Zu diesem Zweck wurden 5 g des bromierten Ketons mit der gleichen Menge absoluten Alkohols und überschüssiger absolut-alkoholischer Methylaminlösung von 33 % zusammengebracht. Das ursprünglich tief olivbraun gefärbte Gemisch nahm hierbei unter schwacher Erwärmung eine blutrote Farbe an. Nach längerem Stehen waren auch bei diesem Versuch keine Kristallabscheidungen zu beobachten.

---

1) Annalen 291, 276.

Ebenso wie bei der Einwirkung von Methylamin auf Brompropiophenon wurde auch hier zunächst eine Probe des Reaktionsgemisches verdunstet, der hierbei verbliebene Rückstand mit Wasser aufgenommen und die so erzielte Lösung nach dem Filtrieren mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht. Das alkalische Filtrat wurde darauf mit Chloroform ausgezogen und die von der wässerigen Flüssigkeit getrennte Chloroformlösung verdunstet. Der hierbei verbliebene Rückstand wurde darauf mit Salzsäure aufgenommen und das Filtrat je zur Hälfte mit Gold- und Platinchloridlösung versetzt. Beide Doppelsalze waren jedoch nicht zur Kristallisation zu bringen.

Darauf wurde die ganze Menge des Einwirkungsproduktes der Verdunstung überlassen und der so erhaltene, tiefbraune Rückstand mit verdünnter Salzsäure aufgenommen. Diese salzsaure Lösung zeigte — von den harzartigen, ungelöst gebliebenen Anteilen durch Filtration getrennt — eine wesentlich hellere Färbung als die entsprechende, bei dem Versuch mit Propiophenon erzielte Flüssigkeit. Sie wurde mit Chlorsilber schwach erwärmt, filtriert und darauf zwecks Entfärbung mit Quecksilberchloridlösung behandelt. Die — von den auch hier erfolgten braunen Abscheidungen getrennte — erwärmte Lösung wurde nunmehr durch Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit und zunächst bei mäßiger Temperatur verdunstet, schließlich im Exsikkator völlig zur Trockne gebracht. Es resultierte so eine strahlig-kristallinische Masse.

Ein hieraus dargestelltes Goldsalz war in Wasser schwerlöslich. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert schieden sich kleine undurchsichtige Kristallnadeln ab, die durch ölige Ausscheidungen verunreinigt waren. Auch durch wiederholtes Umkristallisieren war keine Reinigung zu erzielen. Aus diesem Grunde wurde das Gold aus dieser Verbindung ausgefällt und das eingeengte Filtrat in ein entsprechendes Platinsalz übergeführt. Dieses kristallisierte in kleinen Warzen und langen Nadeln.

Der Schmelzpunkt der nur in sehr geringer Menge gewonnenen Nadeln lag bei 174°.

Die von diesem Salz durch Auslesen getrennten Warzen schmolzen bei 184,5°. Nach dem Umkristallisieren resultierten scheibenförmige, konzentrische Gebilde vom F.-P. 195°, die nur schwach rotgelb gefärbt waren.

0,3722 g lieferten 0,1387 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(C_6H_5 \cdot CHNHCH_3 \cdot CO \cdot CH_3)_2H_2PtCl_6$	
26,52 % Pt	37,26 % Pt.

In diesem Salz dürfte — entsprechend dem hohen Platingehalt — ein Gemisch geringer Mengen des erwarteten Methylaminobenzylmethylketons mit verhältnismäßig großen Mengen Methylamin vorgelegen haben, worauf auch folgender Umstand hinweist.

Die ersten Ausscheidungen eines aus dem Filtrat dargestellten Goldsalzes bildeten glänzende Blättchen und erwiesen sich als schwerlöslich, doch genügten die wenigen Kristalle nicht zur Ausführung einer Goldbestimmung.

Die aus den Mutterlaugen obigen Doppelsalzes abgeschiedenen weiteren Kristallisationen waren leichtlöslich und bestanden aus den typischen säulenförmigen Nadeln des Methylamingoldchlorides, die bei dem Aufbewahren im Exsikkator verwitterten.

Die aus den Mutterlaugen obigen Platinsalzes noch gewonnenen Ausscheidungen bildeten derbe Massen, die nach dem Umkristallisieren nur bei schnellem Erhitzen zum größten Teil bei 215° schmolzen, nachdem bei 208° eine Schwärzung der Substanz erfolgt war. Sie bestanden der Hauptsache nach aus Methylaminplatinchlorid, dem geringe Mengen anderer Substanzen beigemengt waren. Sowohl der niedrige Schmelzpunkt (Methylaminplatinchlorid schmilzt bei 224°) als auch der geringe Platingehalt deuten auf ein solches Gemisch hin.

0,2568 g lieferten 0,1035 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(NH_2CH_3)_2H_2PtCl_6$	
41,3 % Pt	40,3 % Pt.

Aus den Mutterlaugen des Platinsalzes wurden weiter rotgelbe Blättchen gewonnen, die bei 224° unter Zersetzung schmolzen und sich als Doppelsalz des salzsauren Methylamins erwiesen.

0,2180 g lieferten 0,0889 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$(NH_2CH_3)_2H_2PtCl_6$	
41,3 % Pt	40,8 % Pt.

Das von dieser Platinbestimmung resultierende Filtrat wurde nach dem Eindunsten mit Goldchloridlösung versetzt und im Exsikkator zur Kristallisation gebracht. Aus der konzentrierten Lösung schieden sich gelbe Nadeln vom F.-P. 205° aus, die bei dem Liegen an der Luft verwitterten. Ihr Aeußeres zeigte die typischen Eigenschaften des Methylamingoldchlorids.

Bei diesem Versuch konnten demnach überhaupt keine Reaktionsprodukte des α-Brom-Methylbenzylketons isoliert werden. Daß aber dennoch Methylamin und Brombenzylmethylketon aufeinander eingewirkt hatten, ergibt sich aus der bei dem Vermischen der alkoholischen Lösungen beider Verbindungen beobachteten Wärmeentwicklung. Wenn trotzdem weder das erwartete noch überhaupt ein Reaktionsprodukt isoliert werden konnte, so ist der Grund hierfür in der Unbeständigkeit der freien Base der Zusammensetzung ($C_6H_5 \cdot CHNHCH_3 \cdot CO \cdot CH_3$) zu suchen. Diese Verbindung besitzt in freiem Zustand die Eigenschaft, in sehr kurzer Zeit vollständig zu verharzen.

Da inzwischen diese Verbindung jedoch von Emde[1]) dargestellt und eingehend untersucht worden ist, so wurde von weiteren Versuchen dieser Art Abstand genommen.

Entsprechend den weiteren mit Propiophenon angestellten Versuchen einer Synthese des Ephedrins auf dem Weg über das Amidoäthylphenylketon wurden auch mit Benzylmethylketon parallellaufende Versuche angestellt.

Das hierfür nötige, auch von Gabriel[2]) dargestellte α-Isonitroso-Benzylmethylketon wurde unter Einhaltung derselben Bedingungen und Mengenverhältnisse aus dem Benzylmethylketon durch Zusatz von Amylnitrit und rauchender Salzsäure gewonnen. Nach dem jedesmaligen Eintragen kleiner Mengen Amylnitrits kehrte jedoch bei dieser Verbindung die ursprüngliche Färbung nicht ganz zurück. Es erfolgte vielmehr allmählich eine Aufhellung der durch Zusatz von Salzsäure und Amylnitrit dunkelbraun gefärbten Lösung bis zur rotgelben Färbung. Auch erstarrte das Gemisch nicht kristallinisch, sondern wurde schon nach den

---

1) Archiv der Pharmazie 1911, 368.
2) Berichte 1908 (41.) 1151.

ersten Amylnitritzusätzen zunächst breiartig, zum Schluß nahm es eine mehr plastische Beschaffenheit an.

Die nach der Behandlung mit Ligroin erhaltene Masse wurde aus nur wenig verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es resultierten schwach gelblich gefärbte Tafeln und rechteckige Blättchen, die bei 155° schmolzen. Gabriel fand als F.-P. des Isonitroso-Benzylmethylketons 165°.

Reduktion des Nitroso-Benzylmethylketons zu Amido-Benzylmethylketon.

Aus dem so gewonnenen Nitroso-Benzylmethylketon wurde in entsprechender Weise, wie es bei dem Nitrosopropiophenon geschehen war, das Amidoketon dargestellt.

Zu diesem Zweck wurden 7 g des fein zerriebenen Nitrosobenzylmethylketons in eine Lösung von 19,4 g kristallisierten Zinnchlorürs in 28 ccm rauchender Salzsäure eingetragen und derselben Behandlung unterworfen wie das Nitrosopropiophenon (s. oben).

Da hierbei wesentlich größere Mengen unveränderten Materials bei dem Umkristallisieren aus heißem Wasser abgeschieden wurden, als es bei der Reduktion des Nitrosoäthylphenylketons der Fall war, wurde die zurückgewonnene Nitrosoverbindung mit Zinnfolie und Salzsäure nach dem von Kolb[1]) beschriebenen Verfahren behandelt, wobei zur Förderung der Reduktion das Gemisch von Zeit zu Zeit erwärmt wurde, bis alles Material in Lösung gegangen war.

Die so gewonnene farblose Flüssigkeit wurde darauf nach dem Verdünnen mit Wasser zur Entfernung des Zinns aus dem Zinndoppelsalz des Amido-Benzylmethylketons mit Schwefelwasserstoff behandelt, der Niederschlag abfiltriert und das so gewonnene Filtrat zur Kristallisation eingedampft. Es resultierten so farblose Nadeln des salzsauren Amido-Benzylmethylketons, die nach dem Umkristallisieren übereinstimmend mit den von Calließ[2]) gemachten Angaben den F.-P. 198° zeigten.

Zum Nachweis der Identität dieses Reaktionsproduktes mit salzsaurem Amidobenzylmethylketon wurde der Chlorgehalt dieser Verbindung bestimmt.

1) Annalen 291, 276.
2) Apothekerzeitung 1911, No. 37.

0,1022 g verbrauchten zur Titration 5,51 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.

Berechnet für $C_6H_5 \cdot CHNH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \cdot HCl$	Gefunden
19,137 % Cl	19,14 % Cl.

Da die Versuche, aus dem dieser Verbindung isomeren Amidopropiophenon eine einfach methylierte Base der Zusammensetzung $C_6H_5 \cdot CO \cdot CHNHCH_3 \cdot CH_3$ zu isolieren, in allen Fällen ein negatives Resultat geliefert hatten, wurde bei dem Benzylmethylketon nur eine Synthese auf dem Wege über das Amidobenzylmethylkarbinol angestrebt.

Reduktion des Amido-Benzylmethylketons zu Amido-Benzylmethylkarbinol.

Ebenso, wie dies bei der Gewinnung des Amidoäthylphenylkarbinols der Fall war, blieb auch bei der gleichzeitig vorgenommenen Ueberführung des Amidobenzylmethylketons in das entsprechende Karbinol mit Hilfe von Natriumamalgam in saurer Lösung ein Teil des Ausgangsmaterials unverändert. Auch Emde (l. c.) erzielte auf diesem Wege der Reduktion nur 25 % der Theorie.

Nach der auch bei diesem Versuch wiederholt vorgenommenen Reduktion wurde der völlig trockene Verdampfungsrückstand der schwach salzsauren Reduktionsflüssigkeit in absolutem Alkohol gelöst, und aus dieser Lösung durch Ueberschichten mit Aether das salzsaure Karbinol in Gestalt nadelförmiger kleinkristallinischer Massen gewonnen, die durch Behandeln mit Aceton von den anhaftenden tiefbraunen Verunreinigungen befreit wurden. Im Ganzen resultierten so 4,8 g des salzsauren Amidobenzylmethylketons vom F.-P. 163—168°. Emde gibt als F.-P. 163—165°, bezw. nach dem Umkristallisieren 170° an.

Methylierung des Amidobenzylmethylkarbinols.

Um — ausgehend von dem so gewonnenen Amidobenzylmethylkarbinol — zu den entsprechenden Methylierungsprodukten zu gelangen, wurde nach der von Emde und Runne (l. c.) empfohlenen Methode der Methylierung mit Hilfe von Jodmethyl und Natriummethylat verfahren, da hierbei die Isolierung der freien Base umgangen werden konnte.

Den Angaben obiger Autoren entsprechend wurde 1 Mol. des salzsauren Benzylmethylkarbinols mit 4,5 Mol. Jodmethyl übergossen und diesem Gemisch darauf eine heiß bereitete, auf Zimmertemperatur abgekühlte Lösung von 3 Mol. Natrium in möglichst geringen Mengen Methylalkohol allmählich zugesetzt. In Anbetracht der hohen Außentemperatur wurde durch Einstellen des Gefäßes in Wasser eine unerwünschte Temperatursteigerung verhindert.

Nach zweistündigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbad verdunstet. Der hierbei verbliebene Rückstand wurde darauf im Vakuumexsikkator völlig zur Trockne gebracht, fein zerrieben und mit Hilfe von absolutem Alkohol Methylierungsprodukt und Jodnatrium von dem ungelöst bleibenden Chlornatrium getrennt. Nach dem Verdunsten dieser absolutalkoholischen Lösung wurde nunmehr der im Vakuumexsikkator getrocknete Rückstand mit Aceton behandelt, um das Jodnatrium in Lösung zu bringen, und das vom Aceton Ungelöste aus heißem absolutem Alkohol umkristallisiert. Hierbei schieden sich säulen- und prismenförmige weiße Kristalle vom F.-P. 220—221° ab. Sie bestanden, wie die Bestimmung des Jodgehaltes ergab, aus dem jodwasserstoffsauren Salz der tertiären Base des Amidobenzylmethylkarbinols.

0,5730 g lieferten 0,4379 g AgJ.

Berechnet für	Gefunden
$C_6H_5 \cdot CHN(CH_3)_2 \cdot CHOH \cdot CH_3 \cdot HJ$	
41,33 % J	41,31 % J.

Um diese tertiäre Verbindung in die quaternäre Base überzuführen, wurde das gesamte Methylierungsprodukt in Wasser gelöst, mit Silberoxyd umgesetzt und dieses Gemisch zwecks Entfernung der ätherlöslichen tertiären Base mehrfach mit Aether ausgeschüttelt.

Der aus der Aetherlösung bei dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende, aus tertiärer Base des Amidobenzylmethylketons bestehende ölige Rückstand wurde darauf zwecks Ueberführung in die entsprechende quaternäre Verbindung mit Jodmethyl zusammengebracht. Hierbei erfolgte wie bei der entsprechenden, mit Amidoäthylphenylkarbinol ausgeführten Methylierung ein Aufsieden des Gemisches, worauf das Reaktionsprodukt erstarrte. Nach abermaliger Behandlung der methylierten Verbindung mit Silberoxyd

und Aether blieb fast keine tertiäre Base bei dem Abdestillieren des Aethers übrig.

Die wässerigen, ausgeätherten Lösungen, die somit nur noch die quaternäre Verbindung enthalten konnten, wurden darauf zwecks Gewinnung des Chlorids mit Salzsäure eingedampft und der Verdampfungsrückstand aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Hierbei resultierte das quaternäre Chlorid des Amidobenzylmethylkarbinols in Gestalt kleiner schwach ausgebildeter Würfel vom F.-P. 115°. Nach dem Trocknen der Substanz im Wassertrockenschrank lag der Schmelzpunkt dieser Kristalle bei 196°. Emde[1]) fand 193 bis 197° als Schmelzpunkt für das Chlorid der quaternären Base des Amidobenzylmethylkarbinols.

Zum Identitätsnachweis wurde mit diesem Material eine Chlorbestimmung ausgeführt.

1) 0,2890 g verloren bei dem Trocknen im Wassertrockenschrank 0,0208 g an Gewicht.

Berechnet für $[C_6H_5 \cdot CHN(CH_3)_3CHOH \cdot CH_3Cl + H_2O]$	Gefunden
7,27 % Wasser	7,20 % Wasser.

2) Obige 0,2890 g verbrauchten bei der Titration 11,56 ccm $^n/_{10}$ Silbernitratlösung.

Berechnet für $[C_6H_5 \cdot CHN(CH_3)_3CHOH \cdot CH_3Cl + H_2O]$	Gefunden
14,32 % Cl	14,18 % Cl.

Auch diese Verbindung stimmt ebensowenig wie die aus Amidopropiophenon gewonnene Base mit den entsprechenden Salzen der quaternären Base des Ephedrins bezw. des Pseudoephedrins überein.

---

1) Berichte 1910. 1728.

Am Schlusse dieser Dissertation sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. E. Schmidt,

auf dessen Veranlassung und unter dessen Leitung ich diese Arbeit im pharmazeutisch-chemischen Institute der Universität Marburg ausführte, für die mir stets in reichstem Maße durch Rat und Tat erwiesene Unterstützung, sowie das mir erzeigte Wohlwollen meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, August Eberhard, wurde am 2. Oktober 1887 zu Marburg a. d. Lahn als Sohn des Kaufmanns Adolf Eberhard geboren. Ich bin evangelisch-lutherisch und preußischer Staatsangehörigkeit. Den ersten Schulunterricht erhielt ich Ostern 1893 in dem „Progymnasium“ meiner Vaterstadt, besuchte dann das hiesige Königliche Gymnasium und siedelte Ostern 1905 nach Weilburg über, wo ich in die Unterprima des dortigen Gymnasiums „Philippinum“ eintrat und Anfang März 1907 die Reifeprüfung bestand. Am 1. April desselben Jahres begann ich meine Lehrzeit in der „Traubenapotheke“ zu Marburg bei Herrn Apotheker A. Sartorius, bestand Ende März 1909 die pharmazeutische Vorprüfung in Kassel, und verbrachte darauf meine Gehilfenzeit vom 1. April 1909 bis 18. April 1910 ebenfalls in der hiesigen „Traubenapotheke“. Im Anschluß daran begann ich mein pharmazeutisches Studium an der hiesigen Universität, nachdem ich bereits im Sommer-Semester 1909 und im Winter-Semester 1909/10 an botanischen und chemischen Vorlesungen teilgenommen hatte. Anfang Mai 1912 bestand ich hier die pharmazeutische Staatsprüfung, Anfang November 1912 die Verbandsprüfung und am 3. März 1914 das Rigorosum. Von April 1912 bis 1. April 1914 war ich als Vorlesungsassistent, seit dieser Zeit bin ich als Unterrichtsassistent am pharmazeutisch-chemischen Institute der Universität Marburg beschäftigt und bereite mich gleichzeitig auf die Hauptprüfung für Nahrungsmittel-Chemiker vor.

Meine akademischen Lehrer waren: K. Andrée, Diels, Frey, Keller, Meyer, Richarz, F. Schenck, M. Schenck, E. Schmidt, Take, Thiel.